FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N° 72

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE MORRIS

A propos d'un cas, à révélation néonatale

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 27 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

Martine LEVEQUE
née le 21 janvier 1947
à DIJON -Côte d'Or-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0016

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE MORRIS

A propos d'un cas, à révélation néonatale

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 27 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

Martine LEVEQUE
née le 21 janvier 1947
à DIJON -Côte d'Or-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.	J.-B. BOUHEY	: DOYEN
M.	A. MARIN	: Assesseur
M.	R. PUTELAT	: Assesseur
M.	J.-P. DIDIER	: Assesseur
M.	J. GUERRIN	: Assesseur

M.	J. GUYOT	: Professeur honoraire
M.	F. BARON	: Professeur honoraire
Melle	G. PALLOT	: Professeur honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie § Organogénèse : P. BARRY
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuro-psychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro entérologie : CL. KLEPPING
Histologie - Embryologie cytogénétique : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et Toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.-B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : J. DEDREUX
Médecine préventive et Santé publique - Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J.-P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie § Organogénèse : J.-M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : .

S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC

J.-P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale - Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie - Traumatologie - Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.-L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.-P. DIDIER

Pneumologie - Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie - Radiodiagnostic : .

M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie - Radiothérapie : J.-Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

AGREGES LIBRES

Dermatologie § Vénéréologie : J.-L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur M. ALISON

MEMBRES : Professeur R. PUTELAT

Professeur Agrégé J.-L. NIVELON

Professeur Agrégé M. GAUDET

A MES PARENTS

Leur soutien m'a toujours été très précieux.
Qu'ils trouvent en ce travail, le reflet
De ma profonde reconnaissance
Et de mon affection sincère.

A ANNICK ET BERNARD
ET LEURS ENFANTS FABRICE ET CATELINE

Que notre entente perpétue
La joie qu'elle engendre.

A MES ONCLES ET TANTES

Un gage de mon attachement

A TOI.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Il nous a fait l'honneur d'accepter de présider notre Thèse.

L'hospitalité bienveillante qu'il nous a offerte pendant plusieurs semestres passés dans son Service, sa grande expérience pédiatrique, nous ont été précieuses.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre déférente reconnaissance et l'assurance de notre dévouement respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PUTELAT

Nous avons pu apprécier pendant notre Externat puis notre Internat sa rigueur et son esprit méthodique.

Nous sommes très honorés de le compter parmi nos Juges.

Nous l'en remercions et l'assurons de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-L NIVELON

Il nous a inspiré le sujet de ce Travail et guidé au cours de son élaboration.

Durant deux semestres d'Internat passés dans son Service, nous avons pu apprécier ses qualités didactiques et son sens de l'organisation.

Qu'il soit assuré de notre profonde et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. GAUDET

Nous avons toujours apprécié ses qualités humaines, la valeur de son Enseignement et son sens clinique.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce Travail.

Que celui-ci soit le témoignage de notre reconnaissance.

Nous remercions particulièrement :

LE PROFESSEUR AGREGE A. ESCOUSSE

Pour son aide toujours très aimable
Durant la réalisation de ce Travail

LE DOCTEUR J.-G. BAUDET

Qui par ses compétences endocrinologiques
Nous conseilla utilement pour cette Thèse.
Nous l'associons à son épouse Dominique
Pour l'assurer de notre amitié.

A TOUS NOS AMIS

A NOS AMIS PENDANT NOS ETUDES

A NOS AMIS PENDANT L'INTERNAT

A NOS COLLABORATRICES DE L'HOPITAL D'ENFANTS,
MESDAMES ET MESDEMOISELLES LES PUERICULTRICES
ET NOTRE SECRETAIRE.

P L A N

INTRODUCTION 1

. Définition
. Fréquence
. Evolution des idées

EMBRYOLOGIE 9

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE 24

DESCRIPTION CLINIQUE 29

ETUDE BIOCHIMIQUE 36

ETUDE GENETIQUE 55

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE 66

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE 72

. Rappel sur les hormones mâles
. Physio-pathologie

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET PLACE DU SYNDROME DE MORRIS DANS LE CADRE DES PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS ... 89

CONDUITE A TENIR 92

OBSERVATION - COMMENTAIRES 97

CONCLUSIONS 111

BIBLIOGRAPHIE 114

ABREVIATIONS UTILISEES

A = Androstènedione

D.E.H.A. = Dehydroépiandrostérone

D.H.T. = Dihydrotestostérone

F.S.H. = Follicle stimulating hormone

H.G.C. = Hormone Gonadotrope chorionique

LH = Luteinizing Hormone

O.G.E. = Organes génitaux externes

O.G.I. = Organes génitaux internes

P.H.M. = Pseudohermaphrodisme masculin

T = Testostérone

INTRODUCTION

Le syndrome du testicule féminisant, tel que le dénomma MORRIS en 1953, constitue une entité clinique bien définie, qui appartient au groupe des pseudo-hermaphrodismes masculins.

De nombreuses autres dénominations lui ont été attribuées :

- Syndrome de GOLDBERG-MAXWELL (1948).

- Pseudo-hermaphrodisme interne avec féminisation complète (SHAUMKEL 1956).

- "Hairless women with testicles" (WILKINS 1959).

- Syndrome de féminisation totale du testicule (KESSLER 1959).

- Pseudo-hermaphrodisme masculin avec féminisation complète (BOTELLA-LLUSIA).

- Syndrome de MORRIS, depuis les travaux de ce dernier, dénomination qui nous semble bien préférable, pour épargner aux malades et aux familles un retentissement psychologique, presque inévitable, avec les terminologies antérieures, qui insistent toutes sur l'ambiguïté sexuelle.

D E F I N I T I O N

C'est en effet MORRIS (97), qui, en 1953, après avoir collecté 81 observations de la littérature, recueillies de 1817 à 1950, fait une description nette du syndrome qu'il définit comme :

"Un syndrome cliniquement reconnaissable, rencontré chez des patients qui sont essentiellement des femmes d'apparence normale, mais qui ont à la place des ovaires des testicules ectopiques".

POUR NETTER (101) (1958) :

"C'est un pseudo-hermaphrodisme masculin avec morphologie féminine, testicules intra-abdominaux, équipement somatique féminin".

POUR BARNO (1962) (6) :

C'est un "état d'intersexualité (c'est-à-dire contradiction entre le sexe chromosomique et gonadique)".

HENRION (1963) (61) :

Définit le syndrome comme une "forme particulière de pseudo-hermaphrodisme mâle ou androgynoïde, forme extrême caractérisée par la coexistence d'un sexe génétique masculin, d'un sexe gonadique mâle et d'une morphologie parfaitement féminine".

F R E Q U E N C E

MORRIS (1963) (98) :

Collige 99 nouveaux cas de ce syndrome dans la littérature, soit 180 au total.

ZURLI (1965) (165) :

Recueille 277 cas publiés.
Depuis cette date, les publications de nouveaux cas se sont multipliées.

Plusieurs Auteurs ont estimé la fréquence de l'affection qui n'est pas exceptionnelle :

WILKINS (161) :

1/3 des pseudo-hermaphrodismes masculins.

PRADER (119) :

1/20 000 des naissances.

HENRION (61), d'après NETTER (101) :

15 à 20 % des états intersexués.
(Dysgénésies gonadiques mises à part)

HAUSER (59) :

1/2 000 des naissances.

JAGIELLO-ATWELL (68) :

1/62 400 des sujets normaux.

O'CONNEL (104) :

1/2 000 à 1/62 400 des sujets normaux.

Les grandes discordances dans l'appréciation de la fréquence proviennent sans doute plutôt d'un biais lié au recrutement, que de différences réelles de fréquence, d'origine ethnique.

EVOLUTION DES IDEES

Le syndrome du testicule féminisant, sous sa forme clinique descriptive, a été reconnu depuis longtemps.

STEGLEHNER EN 1817 :

Rapporte dans le compte-rendu d'autopsie d'une fille de 23 ans décédée de Tuberculose pulmonaire :

- Une absence d'utérus
- La présence de testicules

Ensuite, pendant plus d'un siècle, de nombreux Auteurs rapportent des observations de sujets d'apparence féminine, chez lesquels existent des aménorrhées primaires, ou, chez qui on découvre des testicules au cours d'une laparotomie pour tumeur abdominale ou au cours d'une herniotomie du canal inguinal.

SCHILLER EN 1919 :

Isole cette forme spéciale des pseudo-hermaphrodismes masculins.

MORRIS EN 1953 (97) :

Le premier, nous l'avons vu, collige 81 cas de la littérature, fait une étude clinique descriptive, souligne la forte tendance familiale et adopte le terme de "Testicular feminization".

WILKINS EN 1957 (61) :

Emet une hypothèse pathogénique en évoquant "une absence de réceptivité des organes réceptéurs aux taux masculins normaux d'androgènes".

JACOBS EN 1959 (67) :

Précise le sexe chromosomique de ces malades : ce sont des sujets caryotypiquement masculins avec une formule chromosomique de type 46 XY.

Puis, c'est l'ère des études biochimiques qui vont tester la fonction androgénique de ces sujets par des méthodes de plus en plus raffinées :
SOUTHREN (142) - JEFFCOATE (69) - FRENCH (42) - BOCZKOWSKI (10) - PION (116) - SAEZ (131) - jusqu'aux travaux de MAUVAIS-JARVIS (90) - BULLOCK (15) - GEHRING (45) - BARDIN (5) - qui seront détaillés au chapitre de PHYSIO-PATHOLOGIE.

E M B R Y O L O G I E

Un certain nombre de caractères morphologiques dits sexuels permettent de différencier les sujets masculins et féminins.

1 - Les caractères sexuels PRIMORDIAUX.

Ou chromosomes déterminant la différenciation des gonades.

2 - Les caractères sexuels PRIMITIFS.

Représentés par les gonades dont les secrètions induisent la différenciation des :

3 - Caractères sexuels PRIMAIRES.

Qui permettent de déterminer le sexe à la naissance : ce sont les organes génitaux externes.

4 - Les caractères sexuels SECONDAIRES.

Apparaissant à la puberté.

LA DIFFERENCIATION SEXUELLE PASSE DONC PAR 3 ETAPES :

- Détermination du sexe génétique ou chromosomique.
- Différenciation gonadique.
- Différenciation des organes génitaux externes.

I. RAPPEL DE L'EMBRYOLOGIE DESCRIPTIVE DES ORGANES GENITAUX.

DAVID (30) et LAURENT (81).

La mise en place de l'appareil génital se fait en deux temps :

- Un stade indifférencié, bien que le sexe génétique soit établi.
- Un stade de différenciation sexuelle.

A - STADE INDIFFERENT.

1. FOrmation de la gonade indifférenciée :

Elle résulte de l'apparition et de la mise en place, de la 3ème à la 6ème semaine de la vie embryonnaire, de deux éléments distincts :

- Les éléments germinaux ou futures gamètes
- Le tissu somatique

a) Les cellules germinales :

Apparaissant vers la 3ème semaine au contact du diverticule allantoïdien, elles migrent passivement, au cours de la 4ème semaine, du fait de la délimitation embryonnaire, en position intra-embryonnaire, puis, activement pendant la 5ème semaine, par des mouvements ameboïdes vers la crête génitale dans le mésentère dorsal.

b) Le tissu somatique ou blastème somatique :

Il sert de support aux cellules sexuelles.
Sur la face interne du mésonéphros s'individualise la crête génitale (recouverte par l'épithélium coelomique) où se mettent en place les ébauches gonadiques et l'ensemble des cellules mésenchymateuses ou blastème génital.

La gonade indifférenciée se présente donc vers la 5 - 6ème semaine, avec :

- En superficie : l'épithélium coelomique ou corticale recouvrant les cellules germinales
- En profondeur : Le blastème ou médullaire.

2. Formation des conduits génitaux indifférenciés :

Ils sont représentés par 2 systèmes de canaux, qui s'individualisent de la 4ème à la 8ème semaine.

a) Les canaux de WOLFF :

Ils constituent initialement le canal collecteur des tubes mésonéphrotiques.

Ils se développent en situation caudale vers le cloaque où ils débouchent (le cloisonnement de celui-ci constitue le sinus uro-génital).

b) Les canaux de MÜLLER :

Ils apparaissent à la fin de la 6ème semaine à la partie antéro-externe du mésonephros, sous forme d'une petite évagination.

Ils effectuent ensuite une progression en direction caudale et s'abouchent dans le sinus uro-génital au niveau duquel ils fusionnent.

3. Formation des organes génitaux externes indifférenciés :

Le sinus uro-génital résulte du cloisonnement du cloaque par l'éperon allantoïdien.

Deux cavités sont ainsi formées :

- Le sinus uro-génital en avant, fermé par la membrane uro-génitale bordée par des replis génitaux, rejoignant en avant le tubercule génital.
- Le rectum en arrière.

B - STADE DIFFERENCIE.

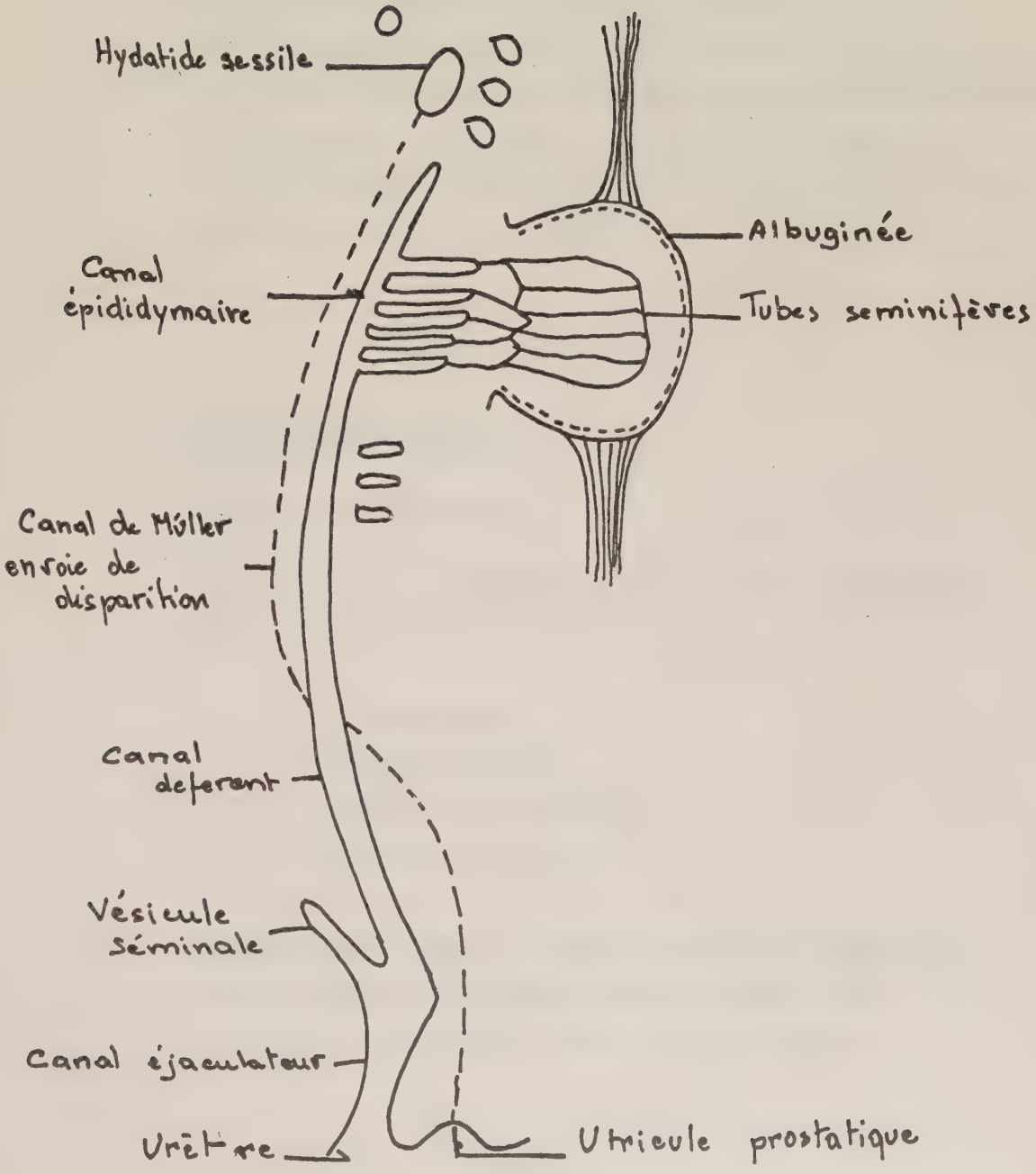
1. Différenciation masculine (Figure 1) :

a) La Gonade = Le Testicule :

La différenciation testiculaire se fait au cours de la 7ème semaine.

Fig.1.

DIFFERENCIATION MASCULINE



On distingue au sein du blastème commun 2 types de cellules :

- Des cellules groupées en cordons pleins (= cordons testiculaires) à l'origine des cellules de SERTOLI.

- Autour des cordons testiculaires, se disposent les cellules de LEYDIG à activité secrétoire.
A l'intérieur des cordons cellulaires les cellules germinales migrent et se transforment en spermatogonies.

La migration testiculaire débute vers le 5ème mois et le testicule atteint sa position définitive intra-scrotale vers le 8ème mois.

b) Les conduits génitaux :

- LES CANAUX DE WOLFF :

Prolifèrent, se différencient et donnent naissance de haut en bas :

. à l'épididyme
. au canal déférent
. à la vésicule seminale
. au canal éjaculateur

Ils s'ouvrent dans le sinus uro-génital. Celui-ci, par sa partie supérieure donne la vessie, et, par sa partie inférieure l'urètre prostatique.

- LES CANAUX DE MÜLLER :

Quant à eux, vont involuer, ne laissant persister que l'hydatide sessile et pour certains Auteurs l'utricule prostatique.

- LES ORGANES GENITAUX EXTERNES :

Le tubercule génital situé en avant de la membrane uro-génitale s'allonge pour donner le pénis.
Les replis génitaux s'accolent et donnent ainsi l'urètre pénien.
Les bourrelets génitaux fusionnent pour former le scrotum.

2. Différenciation féminine (Figure 2) :

a) La Gonade = L'Ovaire :

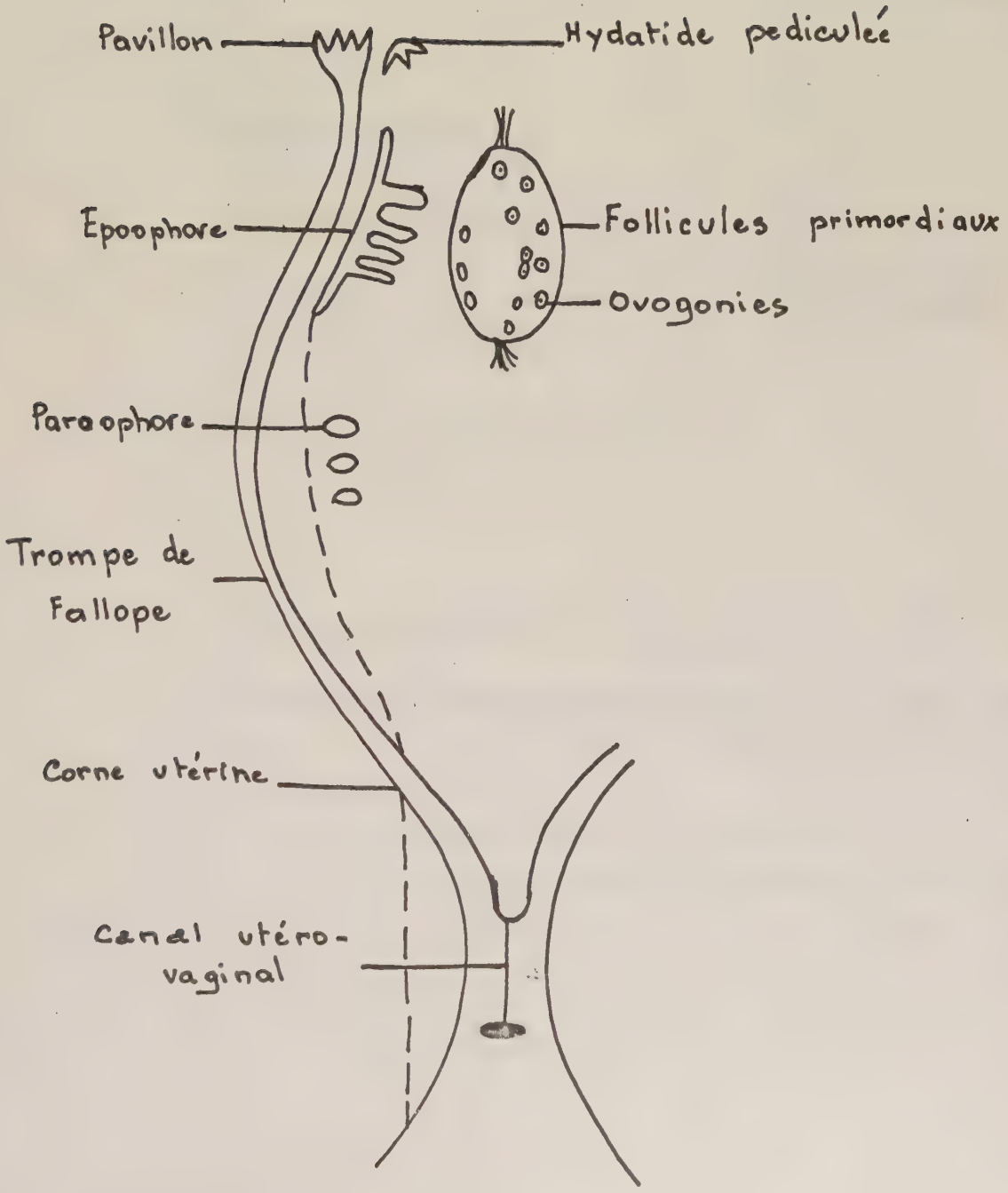
La différenciation ovarienne se fait au cours de la 8ème semaine.

- Les cordons sexuels primitifs disparaissent laissant place à une médullaire très vascularisée.

- L'épithélium coelomique prolifère pour donner les cordons sexuels secondaires ou cordons de VALENTIN-PFLÜGER.

Ces cordons se fragmentent et s'organisent en petits ilôts autour des cellules germinales, entre le 5ème et le 7ème mois, et, réalisent les follicules primordiaux.

DIFFERENCIATION FEMININE



- Vers la fin du 3ème mois, les ovogonies issues des cellules germinales primordiales, se regroupent dans la partie la plus interne du cortex.
Après une première division méiotique, la plus grande partie des ovocytes demeure au stade pachytène jusqu'à l'ovulation, au moment de la puberté.

La migration de l'ovaire se fait au cours du 3ème mois.

b) Les voies génitales :

- LE CANAL DE WOLFF :

Disparait au cours du 3ème mois, laissant quelques reliquats embryonnaires :

. L'hydatide pédiculée
. L'époophore
. Le paroophore

- LES CANAUX DE MÜLLER :

Subissent un développement important et se différencient en :

. Trompes utérines (2/3 supérieures)
. Canal utero-vaginal (résultant de l'accollement des 2 canaux dans leur 1/3 inférieur).
La partie supérieure de ce canal donne la cavité utérine. Quant à la partie inférieure, elle participe à l'élaboration du vagin.

Le sinus uro-génital donne la vessie et l'urèthre , et donc, peut être aussi la partie inférieure du vagin.

c) Les organes génitaux externes :

Le tubercule génital, après une croissance modérée, forme le clitoris.
La membrane uro-génitale disparait à l'origine de l'orifice vulvaire.
Les replis et les bourrelets génitaux donnent naissance aux petites et aux grandes lèvres.

II. MECANISME DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE.

La différenciation sexuelle dans un sens masculin ou féminin dépend de facteurs chromosomiques et hormonaux.

La détermination du sexe génétique ou chromosomique de l'embryon dépend avant tout de la formule chromosomique du spermatozoïde qui féconde l'ovule.

L'oeuf est formé au moment de la fécondation par l'union d'une ovule haploïde portant un chromosome sexuel X et d'un spermatozoïde haploïde portant un chromosome X ou Y.

Suivant la nature X ou Y de ce chromosome, l'oeuf aura pour équipement chromosomique :

- Soit XY répondant à un individu de sexe masculin
- Soit XX répondant à un individu de sexe féminin

A. ROLE DES CHROMOSOMES DANS LA DIFFERENCIATION GONADIQUE.

- La différenciation gonadique masculine est impossible en l'absence de chromosome Y.
  (Les sujets 45 Xo ont toujours une différenciation féminine. Inversement, les sujets à formule poly XY, comme ceux atteints de syndrome de KLINEFELTER, ont une différenciation masculine).

- Les gènes responsables de la différenciation masculine gonadique seraient localisés sur les bras courts du chromosome Y.

- On ne connait pas le mode d'action de ces gènes testiculo-différenciateurs.

  LAURENT (81) suggère l'existence d'un système de régulation auquel on pourrait appliquer le modèle de l'opéron lactose = c'est l'opéron gonade: le chromosome X serait porteur de gènes déterminants mâles et femelles.

  . Au niveau du X, existerait un opéron formé d'un gène régulateur capable de synthétiser un répresseur qui irait se fixer sur un gène opérateur et de structure, pour réprimer les gènes masculinisants.

  . Le chromosome Y synthétiserait par ses gènes régulateurs une protéine inductrice qui se fixerait sur le répresseur du chromosome X et déreprimerait l'opéron du X entraînant une activation des gènes de structure donc une différenciation testiculaire des gonades.

B. ROLE DES FACTEURS HORMONAUX DANS LA DIFFERENCIATION GONADIQUE.

Dès 1916, LILLEY par ses travaux expérimentaux chez les "free martins" montre que lorsqu'une vache porte des veaux de sexe différent, le veau de sexe féminin présente des anomalies des organes génitaux : de type masculin pour les gonades, de type féminin pour les organes génitaux externes.

Il met en évidence des anastomoses vasculaires entre les placentas des deux jumeaux.

Il conclut donc que le veau mâle qui différencie ses gonades avant le veau femelle, produit une substance hormonale qui, par la circulation, passe chez le foetus femelle, induisant un développement gonadique anormal.

C. MECANISME DE LA DIFFERENCIATION GONADIQUE.

1 - Pour WITSCHI, il existerait une compétition entre la corticale et la médullaire de la gonade primitive.

- En cas de sexe génotypique féminin, on assisterait à un développement du cortex, une régression de la médullaire sous l'effet d'une "corticine".

- Inversement, devant un sexe génotypique masculin, une "médullarine" entrainerait une prolifération de la médullaire et une inhibition du cortex.

Actuellement, cette dualité d'origine est fortement contestée. OHNO (105).

2. On s'efforce de mettre en évidence un processus humoral intervenant pour orienter la différenciation gonadique.

JOST (73) suggère que chez le mâle l'organisation testiculaire est imposée par un inducteur, sous contrôle génétique, sur une gonade indifférenciée qui aurait, sans cela, acquis progressivement une structure ovarienne.

Ceci rejoint ce que nous avons vu précédemment sur le rôle des chromosomes, car les gènes de structure, activés sous l'effet des gènes du chromosome Y, induiraient des stéroïdes sexuels.

D. MECANISME DE LA DIFFERENCIATION DES VOIES GENITALES ET DES ORGANES GENITAUX EXTERNES.

La différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes est spontanément féminine en l'absence de gonades, comme le démontrent les expériences de castration embryonnaire chez l'animal.

Le testicule foetal est par contre indispensable pour que la différenciation se fasse dans le sens masculin.

Il a été prouvé que les cellules de LEYDIG ont une activité secrètoire dès le 60ème jour, c'est-à-dire au moment où se différencie le tractus génital.

On pourrait donc attribuer le rôle essentiel aux androgènes dans la différenciation du tractus génital masculin, mais, expérimentalement, il a été démontré que les androgènes agissent sur le développement Wolffien mais non sur la régression Müllérienne.

L'involution des canaux Müllériens se ferait sous l'influence d'une "inhibine" produite par les cellules de SERTOLI.

AU TOTAL :

On doit insister sur l'aspect essentiel, de la différenciation de la gonade primitive sous contrôle génétique. La différenciation des voies génitales en dépend, surtout par la présence ou non du testicule.

Dans le syndrome qui fait l'objet de ce travail, la présence de testicules différenciés, à côté de dérivés Wolffiens très atrophiques, si l'on admet l'hypothèse d'une insensibilité périphérique aux androgènes, est en accord avec le rôle des androgènes sur le développement Wolffien.

CIRCONSTANCES
DE DECOUVERTE

I. LE SYNDROME DE FEMINISATION TESTICULAIRE PEUT SE REVELER CHEZ L'ENFANT, DES LA PERIODE NEO-NATALE.

Il s'agit alors de la découverte de TUMEFACTIONS INGUINALES ou des GRANDES LEVRES, chez une petite fille, associées ou non, à une hernie inguino-labiale à contenu intestinal.

L'âge de découverte est variable :

- PARADISO (110) : Nouveau-né
- SAINT SUPERY (134) : Nourrisson de 10 jours avec hernie inguinale bilatérale.
- CASTEL (19) : Nourrisson de 4 mois 1/2 avec masses labiales.
- RAMON-GUERRA (122), CAPORTI (17), CORNET (22), OVERZIER (109) JAGIELLO-(68), ATWELL (3), GUTZU (58), PERGAMENT (114) : Enfant de 1 à 12 ans.

L'intervention chirurgicale met alors en évidence dans cette hernie, un testicule, ce qui doit faire évoquer immédiatement le diagnostic.

Il semble que l'association : Syndrome de féminisation testiculaire et Hernie inguinale soit fréquente.

. 75 % pour MORRIS

. 78 % pour ATWELL

Il a été prouvé que la hernie inguinale est relativement inhabituelle chez les sujets féminins normaux.

La plupart des Etudes estime la proportion :

$$\frac{\text{Hernie chez le Garçon}}{\text{Hernie chez la Fille}} \text{ à environ } \frac{10}{1}$$

Plusieurs études ont été conduites pour déterminer la fréquence du syndrome de testicule féminisant, chez une population de filles hospitalisées pour hernie inguinale :

- JAGIELLO-ATWELL (68) : Un syndrome de féminisation testiculaire pour 120 filles opérées.
- KAPLAN (75) : Un syndrome de testicule féminisant pour 104 filles opérées.
- GOLDSTEIN (54) : Un syndrome de testicule féminisant pour 173 filles opérées.
- GANS : Trois syndromes de testicule féminisant pour 123 filles opérées.

Bien qu'il ne retrouve pas de syndrome de testicule féminisant, lors d'une étude de 32 cas de hernies inguinales chez la fille, GERMAN (46) recommande cependant l'analyse systématique de la chromatine sexuelle dans ces cas.

II. LE PLUS SOUVENT, LE SYNDROME EST DEPISTE CHEZ L'ADOLESCENT OU CHEZ L'ADULTE, DANS DES CIRCONSTANCES TRES VARIABLES.

Dans la majorité des cas, c'est une AMENORRHEE PRIMAIRE qui inquiète une jeune fille dont la puberté est apparue à l'âge habituel.
BARNO (6), DURANDO, ILYA (64), BASILE (7), BOTELLA-LLUSIA (13), MORRIS (98), SOUTHREN (144), DESHPANDE (33), MIROUZE (96), NETTER (101), PUCK (118).

Mais, ce peut être également :

- Une Stérilité
- Une dyspareunie (ROY) (130)
- Une histoire familiale évocatrice.
  Plusieurs Auteurs (MORRIS - 97), BARNO (6), OVERZIER (109), CORNET (22), rapportent des observations de syndrome de testicule féminisant, découvertes par une recherche systématique, dans la famille d'un sujet connu comme porteur de l'anomalie.

- Une tumeur abdominale :
  MORRIS en 1953 (97) cite l'observation d'une femme de 44 ans chez qui lors de la découverte d'un dysgerminome, on mit en évidence l'existence d'un syndrome de testicule féminisant.

  En 1973, O'CONNEL (104) signale l'observation d'une femme de 25 ans, consultant pour une tumeur abdominale.
  Il s'agissait d'un séminome et la femme était porteuse d'un syndrome de testicule féminisant.

- Une découverte fortuite lors d'une hospitalisation pour une toute autre pathologie (HENRION - 61) (ILYA - 64).

- La mise en route de la pratique systématique de la chromatine sexuelle chez les nouveau-nés (rapport de HAUSER -59).

- Une découverte d'autopsie :

  STEGLEHNER en 1817 découvre à l'autopsie d'une fille de 23 ans, des testicules inguinaux alors qu'il n'y a pas d'utérus.

- Enfin, nous citerons l'observation exceptionnelle de HENRION (61) qui découvre le syndrome chez un jeune garçon de 19 ans, d'aspect gynoïde, avec seins bien développés, morphotype féminin, peu de pilosité, porteur d'un hypospade peno-scrotal, en fait créé chirurgicalement.
  (Déclaré de sexe féminin à la naissance, il lui fut découvert à l'âge de 45 jours des testicules, à l'occasion d'une cure de hernie inguinale qui détermina alors un changement de sexe civil. A l'âge de 5 ans, il subit une intervention chirurgicale avec sutures des grandes lèvres, descente dans le néo-scrotum des deux testicules, désenlisement du clitoris, et, à 7 ans, une plastie uretrale. Une "soeur" de ce malade présente un syndrome de testicule féminisant. L'aspect histologique des gonades est compatible avec le diagnostic).

DESCRIPTION

CLINIQUE

I. LA FORME COMPLETE.

Dans la forme habituelle, il s'agit d'individus d'apparence phénotypique féminine normale, avec des caractères sexuels secondaires, développés de façon presque normale et des organes génitaux externes féminins normaux (MORRIS - 97) (SOUTHREN - 144).

1 - Le sujet a un habitus féminin avec, à l'âge adulte, une répartition féminine des graisses (panicule adipeux au niveau des hanches, des fesses et de la région sous-ombilicale).

Dans quelques cas, on note une tendance eunuchoïde (HENRION - 61) (HAUSER - 59), avec de longues extrêmités des mains et pieds larges.
Ces femmes ont souvent une silhouette particulièrement attractive (NETTER - 101). Ce sont des sujets plutôt grands (HAUSER - 59).

Cependant, dans la majorité des cas, le morphogramme est celui d'une fille normale (NETTER - 101). Donc, la croissance et le développement de ces sujets sont habituellement normaux, sauf en cas de castration précoce conduisant à un nanisme et un impubérisme (GHNASSIA - 48).

L'âge osseux correspond habituellement à l'âge réel (SCHREINER - 138) (HAUSER - 61).

La musculature n'est pas apparente, la peau est fine et la voix est féminine.

2 - Les seins sont bien développés et normaux, mais les mammelons sont souvent de petite taille et l'aréole mal pigmentée. L'existence d'une glande mammaire est un élément important pour le diagnostic (sauf en cas de castration préalable). En effet, son absence pourra orienter vers une forme incomplète.

3 - Une anomalie constante et de grande valeur diagnostique est l'absence ou la pauvreté de la pilosité axillo-pubienne, qui a conduit WILKINS (161) à décrire les "Hairless women with testicles".

La pilosité pubienne à disposition triangulaire est inexistante ou peu abondante. La pilosité axillaire est peu fournie.

La disposition de la chevelure est féminine, sans golfes temporaux. Il n'existe pas d'hirsutisme facial ou corporel (SOUTHREN - 144).

4 - Les organes génitaux externes :

Sont de type féminin.

La vulve peut être normale, plus souvent elle garde à l'âge adulte l'aspect infantile pré-pubertaire, avec des petites lèvres peu développées. Le clitoris est normal (MORRIS - 98).

Certaines observations font état d'une discrète hypertrophie du clitoris mais ce sont alors des formes particulières qui seront envisagées plus loin.

Le vagin est réduit à une poche aveugle de 6 à 10 cm au plus, mais souvent adéquate pour des relations sexuelles. Rarement, il est tout-à-fait étroit ou absent, pouvant rendre compte de dyspareunie.

Parfois, la cavité vaginale n'est qu'ébauchée, réduite à un petit récessus en arrière de la membrane hyménéale. Au toucher vaginal, il y a toujours une absence de col utérin (MORRIS - 97). L'épithélium vaginal contient une abondance de cellules cornées (SOUTHREN - 144).

En fait, pour HENRION (61), jamais l'aspect des organes génitaux externes ne prête à discussion sur l'orientation vers le sexe féminin.

5 - Les organes génitaux internes sont de type masculin :

a) Les dérivés Müllériens (utérus - trompes) :

Sont presque toujours absents (HENRION - 61), (PEREZ-PALACIOS - 113).

S'ils sont présents, ils sont très rudimentaires et hypoplasiques, et, en tous cas, ne sont jamais décelables ni au toucher vaginal ni au toucher rectal.

Pour PEREZ-PALACIOS (113), ils peuvent être représentés par une bande fibreuse. Les trompes sont alors généralement des cordons, solides et borgnes. Quant à l'utérus, il est alors dépourvu d'endomètre.

ILYA (64) rapporte l'observation d'une fille de 28 ans porteuse d'un syndrome de testicule féminisant, pour qui, la laparotomie met en évidence un ligament qui s'étend d'un mur pelvien à l'autre, simulant la position anatomique du ligament rond.

MIROUZE (96) rapporte l'observation d'un testicule féminisant dépisté chez une fille de 17 ans, venue consulter pour aménorrhée primaire.

La laparotomie montre :

- un utérus infantile
- 2 trompes filiformes
- Des testicules à la face postérieure du ligament large.

b) Les dérivés Wolffiens :

Sont rudimentaires.

L'épididyme, les canaux déférents sont rarement trouvés. Ils sont alors difficiles à identifier (BARNO - 6) et toujours hypoplasiques.

Les reins et le tractus urinaire sont normaux.

c) Les gonades :

Sont des testicules immatures, même après la puberté. Ils sont situés soit dans l'abdomen ou le canal inguinal, plus rarement, dans les grandes lèvres. Parfois, ils sont de siège retro-péritonéal.
Fréquemment, ils sont localisés dans des hernies inguinales :

HENRION (61)	35 %	abdominaux
	15 %	grandes lèvres
	50 %	inguinaux
HAUSER (59)	21 %	abdominaux
	19 %	grandes lèvres
	60 %	inguinaux

6 - Le psychisme et le libido sont d'orientation féminine.

7 - Le Quotient Intellectuel :

Est souvent situé au-dessus de la moyenne (MASSICA - 88).

MASSICA étudie la distribution des quotients intellectuels dans 15 cas de testicule féminisant, en utilisant :

- Le WISC (WESCHLER intelligence scale for children) pour 8 patients d'âge inférieur à 16 ans.
- Le WAIS (WESCHLER intelligence scale for adulte) pour 7 patients d'âge supérieur à 16 ans.

Il note une différence significative entre :

- Le Quotient intellectuel verbal (moyenne = 111,8 ± 10,7)
- Le Quotient intellectuel de performance : (moyenne = 102,3 ± 13)

Or ceci est en accord avec des travaux qui ont permis de mettre en évidence que chez les femmes il existe une légère supériorité verbale par rapport aux hommes qui sont eux plus forts en mathématiques techniques.

Donc, ce modèle féminin des tests de niveaux copie la différenciation phénotypique féminine qui pourrait être attribuée :

- A l'insensibilité aux androgènes pendant la vie foetale et ensuite.
- Ou au conditionnement par l'éducation
- Ou à la combinaison des deux.

Dans cette description clinique, nous individualiserons brièvement le syndrome tel qu'il peut se présenter chez le nourrisson, puisque, le sujet de notre Travail.

Il s'agit d'un nouveau-né ou nourrisson dont les organes génitaux externes sont d'aspect féminin mais chez qui l'on découvre une hernie inguinale, le plus souvent bilatérale (ROY - 130), souvent dénommée "hernie de l'ovaire".

Ailleurs, l'examen des organes génitaux externes du nouveau-né permettra la perception de deux tuméfactions dans les grandes lèvres qui devra attirer l'attention.

II. LA FORME INCOMPLETE.

MORRIS (98) le premier, individualisera cette forme en 1963.
La distinction est d'importance car dans cette forme, les sujets d'aspect féminin jusqu'à la puberté, subissent à ce moment, une relative virilisation. Ils doivent être découverts et traités avant l'installation de la puberté.
RIMOIN (125), CRAWFORD (24), WINTERBORN (162), CSABA (25), LEDERMAIR (82), DELUCA (31).

La différence essentielle clinique, avec la forme complète, peut et doit être reconnue àvant la puberté, chez ces petites filles, avec un caryotype 46 XY et des testicules bilatéraux, c'est l'hypertrophie clitoridienne avec parfois fusion partielle des lèvres, pouvant donner des organes génitaux externes ambigus mais de type féminin (MORRIS - 98), (NETTER - 101).

A la puberté, les seins se développent, mais moins bien que dans la forme complète, le clitoris peut ou non s'hypertrophier, mais surtout, survient une virilisation avec hirsutisme, ce qui distingue particulièrement cette forme, de la forme complète.

ETUDE BIOCHIMIQUE

ETUDE DE LA FONCTION TESTICULAIRE DANS LE SYNDROME DE FEMINISATION TESTICULAIRE

Les sujets porteurs d'un syndrome de testicule féminisant offrent cliniquement la preuve d'une secrètion oestrogénique par :

- Leur morphotype parfaitement féminin
- Le développement normal des seins
- Des frottis vaginaux témoignant d'une imprégnation oestrogénique.

Peuvent également suggérer cette hypothèse :

= Les troubles observés au décours de la castration chez le sujet pubère :

- Diminution de volume des seins
- Atrophie vaginale
- Apparition de bouffées de chaleur et sueur que corrige une thérapeutique oestrogénique substitutive. BASILE (7), BARNO (6), NETTER (101).

= L'absence d'apparition de puberté normale :
(Pas de développement mammaire et organes génitaux infantiles), chez les enfants castrés en période prépubère. GHNASSIA (48).

Par contre, la preuve clinique d'une secrètion androgénique n'est pas retrouvée, puisqu'aucun signe de virilisation n'est jamais mis en évidence chez ces malades.

L'observation clinique des malades porteurs d'un syndrome d'un testicule féminisant, pourrait suggérer qu'ils présentent une secrètion oestrogénique comparable à celle d'une femme normale, mais pas de secrètion androgénique.

En fait, les études biochimiques ont depuis longtemps permis de constater l'existence d'une secrètion androgénique compatible avec une fonction testiculaire normale.

I. MISE EN EVIDENCE D'UNE FONCTION TESTICULAIRE.

A. ETUDE DES STEROIDES URINAIRES.

1 - A l'âge adulte, l'excrètion urinaire des 17-OXOSTEROIDES répond habituellement au taux de base d'un homme normal, ou à un taux légèrement élevé, 10 à 15 mg / 24 Heures (MORRIS - 98), (DORFMAN - 36), (ROY - 130),(SOUTHREN - 143), (WEISBERG - 160).

L'étude fractionnée de ces 17-OXOSTEROIDES donne :

$$\text{Un rapport } \frac{\text{ANDROSTERONE}}{\text{ETIOCHOLANOLONE}} \text{ élevé}$$

	AVANT CASTRATION			APRES CASTRATION		
	SIMPLE mg/24 H	APRES HGC mg/24 H	APRES ACTH mg/24 H	SIMPLE mg/24 H	APRES HGC mg/24 H	APRES ACTH mg/24 H
SOUTHREN	13,9 (N. adulte 15,5 ± 2,7)	23,8	24,3	9,6	10	20,4
DAVID	22	30	17	7		
DORFMAN	13,9	23,8	25,1	9,6	11,6	20,4

TABLEAU I - EXCRETION DES STEROIDES URINAIRES

On a pu constater un taux significativement élevé de Déhydro-épiandrosténone (D.E.H.A.) par rapport aux hormmes normaux. MORRIS (98), WADE (158), WEISBERG (160).

Des épreuves dynamiques ont été réalisées (NETTER - 101), (DORFMAN - 36), (SOUTHREN - 143), (PEREZ-PALACIOS - 112), (BUCHOLZ - 16), (DAVID - 26).

- Après freination par la Déxaméthasone, on observe la persistance d'un taux encore notable de 17-OXOSTEROIDES.

- Parallèlement, si l'on couple une stimulation gonadique par les gonadotrophines chorioniques à une freination surrénalienne par la Dexaméthasone, il existe une augmentation de l'excrètion des 17-OXOSTEROIDES.

- Après gonadectomie : on observe une chute du taux de base des 17-OXOSTEROIDES au 1/3 de sa valeur initiale, d'origine surrénalienne, comme le prouve la réponse à l'ACTH (TABLEAU I.)

Il existe donc, dans le syndrome de testicule féminisant, une excrètion urinaire d'androgène d'origine testiculaire, rappelant celle des hommes normaux, représentant environ les 2/3 de l'élimination urinaire totale, le reste étant d'origine surrénalienne.

2 - <u>OEstrogènes</u> :

SOUTHREN (144), BUCHOLZ (16), MORRIS (98), ROY (130), DORFMAN (36), GRIFFITHS (57), JEFFCOATE (69),

DORFMAN	AVANT CASTRATION					APRES CASTRATION	
	4,7 µg/24 H					2,21 µg/24 H	
	µg/24 H	OESTRONE	OESTRADIOL	OESTRIOL	TOTAL	APRES ACTH	APRES HGC
DESHPANDE	T.F.	6,5	2,9	5,5	14,9	30	50
	♀ N.	5,92 ± 2,15	2,61 ± 1,04	13,63 ± 8,40			
	♂ N.	5,10 ± 1,4	1,30 ± 0,7	4,70 ± 2,7	11,1 ± 3,1		

TABLEAU II - EXCRETION URINAIRE DES OESTROGENES

Il existe une secrètion d'oestrogènes qui correspond au taux le plus bas de l'excrètion féminine normale = 5 - 6 µg / 24 heures (dosage par méthode physico-chimique), soit un taux fort pour un individu masculin.

Des expériences de stimulation et de freination ont là aussi été pratiquées.

L'administration d'ACTH est variable selon les auteurs : généralement elle produit une augmentation modérée de l'excrètion oestrogénique totale, surtout au dépens de la fraction oestriol (DESHPANDE - 33).

Après Hormone gonadotrope chorionique (H.G.C.), l'augmentation de l'excrètion urinaire des oestrogènes est nettement marquée avec augmentation parallèle des 3 fractions : Oestrone - Oestradiol et Oestriol. Cet effet est immédiat.

Après castration, on observe une chute de l'excrètion urinaire oestrogénique, qui porte également sur les 3 fractions.

Dans le syndrome du testicule féminisant, il existe une excrètion d'oestrogène d'origine testiculaire pour la plus grande partie (TABLEAU II.).

B. GONADOTROPHINES HYPOPHYSAIRES.

Le taux de F.S.H. urinaire est habituellement celui d'un homme normal, compris entre 5 et 25 U.S. / 24 heures (GHNASSIA - 49), (NETTER - 101), (SOUTHREN - 144).

Pour d'autres Auteurs, ces taux sont plus élevés soit :

- Modérément : 25 - 50 U.S. (MORRIS - 98)
- Très fortement : 50 - 100 U.S. (HENRION - 61), (BUCHOLZ - 16), (ROY - 130).

Après gonadectomie, ces taux augmentent, proportionnellement à la diminution du taux des oestrogènes (GOLDENBERG - 53), (NETTER - 101), (SOUTHREN - 144), (HENRION - 61).

MORRIS (98) interpréte ce fait comme une insuffisance qualitative des oestrogènes à inhiber les gonadotrophines hypophysaires.

Pour BUCHOLZ (16) et ROY (130), il s'agirait d'un trouble du mécanisme de feed-back testiculo-hypothalamique, car la réceptivité aux androgènes de cet ensemble serait incomplète, (ceci pouvant expliquer l'hyperplasie Leydigienne constatée anatomiquement).

HOWARD étudie les taux de LH et de FSH avant et après castration. Il trouve des taux pré-opératoires de LH plus hauts que les taux observés chez les hommes normaux. (34,8 ± 8,4 m I.U./ml) et des taux de FSH normaux.
Après gonadectomie, il observe une ascension significative de ces deux éléments.

Chez les sujets mâles normaux, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur LH (NAFTOLIN - 100).

HOWARD postule, ainsi que ROY (130) et BUCHOLZ (16), que les taux élevés de LH sont liés à une insensibilité du système hypothalamo-pituitarien, de même que les autres organes cibles, aux androgènes et qu'ainsi le feed back négatif qui existe normalement ne peut se faire.

Pour lui, les taux normaux de FSH pourraient être expliqués (malgré le déficit de l'effet des androgènes et l'absence de maturation des cellules germinales) par l'action des androgènes circulants sur le contrôle des gonadotrophines, se faisant grâce à une conversion en oestrogène au dernier échelon de ce contrôle.
(Ceci a été mis en évidence dans l'hypothalamus de rats et de foetus humains par NAFTOLIN : conversion de : Androstenedione en Oestrone).

ZARATE (163) a étudié les réponses de la secrètion de FSH et de LH à différents stimuli, chez 4 "soeurs" porteuses d'une forme complète du syndrome.
A la différence d'HOWARD (63), il trouve des taux de base élevés de LH mais également de FSH, suggérant un rétrocontrôle partiel de la secrètion de LH et de FSH par des facteurs gonadiques, probablement des oestrogènes.

Après gonadectomie, l'élévation notable des taux de LH et FSH confirme cette opinion que la source testiculaire d'oestrogènes joue un rôle dans la régulation de la secrètion des gonadotrophines, de même que la réduction des taux de FSH et LH, observés après administration d'oestrogènes.

C. ETUDE DES ANDROGENES PLASMATIQUES PERIPHERIQUES CIRCULANTS.

1 - La Testostérone :

De nombreux travaux ont été consacrés aux dosages de Testostérone plasmatique. SOUTHREN (143), FRENCH (42), DESPHANDE (33), PION (116) RIVAROLA (126), DORFMAN (36), GHNASSIA (49).

		AVANT CASTRATION			APRES CASTRATION		
		Taux de base µg/100 ml	Après HGC	Après ACTH	Taux de base µg/100 ml	Après HGC	Après ACTH
SOUTHREN	T.F.	0,59	1,04	1,05	0,14	0,17	0,31
	T.F.	0,68			0,17		
	T.F.	0,90					
	♂N.	0,73 ± 0,23					
DESHPANDE	T.F.	0,60			0,01		
	T.F.	0,52			0,09		
	T.F.	0,42					
	T.F.	0,38					
FRENCH	T.F.	0,73					
	♂N.	0,56					
RIVAROLA	T.F.	0,64					
	T.F.	0,68					
	T.F.	0,69					
	T.F.	0,40					
	♂N.	0,37 – 0,91					
DORFMAN	T.F.	0,90	1,04	1,05	0,14	0,17	0,31
	T.F.	0,59			0,17		
	T.F.	0,68					
	♂N.	0,30 – 1,10					
	♀N.	0,06 – 0,09					
GHNASSIA	T.F.	1,46	1,72				
	T.F.	0,82	1,105				
	T.F.	0,40	0,90		0,084		
	T.F.	0,348	0,418				

TABLEAU III – ETUDE DE LA TESTOSTERONE PLASMATIQUE

Ils s'accordent tous pour admettre que dans le syndrome du testicule féminisant, le taux de Testostérone plasmatique est comparable à celui d'individus mâles normaux, de mêmes groupes d'âge (0,73 µg / 100 ml) mais est plus élevé que le taux de femmes normales (TABLEAU III). Seul, fait exception un malade de MORRIS dont les taux furent trouvés bas = 0,085 µg/ 100 ml.

Les taux de testostérone plasmatique sont mesurés par des méthodes de double dilution isotopique.

Après perfusion d'hormone gonadotrope chorionique humaine, les malades porteurs d'un syndrome de féminisation testiculaire présentent une augmentation du taux de la testostérone plasmatique comme les sujets masculins normaux.

Après castration survient une chute marquée de la testostérone plasmatique. Cette dernière augmente de façon modérée après administration d'ACTH (que l'épreuve soit réalisée avant ou après castration) : ceci contraste avec l'absence de réponse constatée chez l'homme normal.

Donc, la source majeure de testostérone plasmatique chez ces patients est représentée par les gonades, le cortex surrénalien pouvant cependant être capable de produire des quantités significatives d'androgènes.

2 - Sulfate de Dehydroépiandrostérone plasmatique :

Avant castration, les taux de D.E.H.A. sont dans les limites des chiffres normaux masculins (PION - 116) = 200 µg/ 100 ml, ou parfois plus élevés (MORRIS - 98) = 351 µg/ 100 ml.

(Dans ce dernier cas, la chute de ces valeurs à 88 µg/ 100 ml obtenues par administration de Dexaméthasone suggère la participation surrénalienne à l'élaboration de ces hormones).

Après H.G.C., on observe une ascension du taux de D.E.H.A.

Après castration, il existe une chute importante de D.E.H.A.

3 - Sulfate d'Androstérone :

Là-aussi, PION (116) et MORRIS (98) trouvent des chiffres normaux masculins (110 µg/100 ml) qui chutent après castration.

RIVAROLA (126) a trouvé des taux élevés pour ces 2 composés (mais les prélèvements ont été effectués lors de la gonadectomie, ce qui fait intervenir le rôle du stress).

D. ETUDE HORMONALE AU NIVEAU DU SANG GONADIQUE.

RIVAROLA (126) - GHNASSIA (49) - VANWYK (157) - JEFFCOATE (69) MORRIS (98) - FRENCH (42) - SOUTHREN (143) - PION (116) - SAEZ (131). TABLEAU IV.

Des informations plus directes sur la source de la testostérone et et des autres stéroïdes ont été obtenues par l'étude de leur concentration plasmatique dans le sang veineux spermatique ou mieux, par des comparaisons entre l'étude des concentrations du sang artériel et veineux spermatique. Le sang veineux spermatique est recueilli au cours de la gonadectomie à partir du plexus veineux drainant le testicule : il représente une fraction du courant veineux sanguin testiculaire. Le sang périphérique ou artériel est obtenu simultanément. Le malade opéré est soumis, préalablement aux H.G.C.

	SANG VEINEUX GONADIQUE						SANG ARTERIEL OU PERIPHERIQUE			PLASMA VEINEUX POST-OPERATOIRE		
	µg/100 ml	DEHA	A	T	OESTRA-DIOL	OESTRONE			OESTRONE			
MORRIS	T.F.	3,6	0,9	0,4	0,4	<0,2						
	T.F.	2,7	3,8	2,5	1,9	0,15						
	T.F.	3,9	2,7	0,2	0,2	0,25						
	T.F.					<0,6			0,10			
	µg/100 ml						DEHA	A	T			
RIVAROLA	T.F.	19 380	2 691	44 690			1 070	295	2 370			
	T.F.	4 850	2 971	10 520			840	170	680			
	T.F.	8 430	1 750	5 740			1 370	108	405			
	µg/100ml					T/Δ4	T/Δ4	A	T	T/Δ4	A	T
GHNASSIA	T.F.		2,7	10,3		3,8	1,06	0,80	0,85	0,37	0,222	0,084
	♂ N.		0,114	0,56		5						
	♀ N.		0,197	0,094		0,27						
	µg/100ml											
DESHPANDE	T.F.			7,7 5,5					0,60 0,65			0,01
	T.F.			2,33 2,30					0,52 0,24			

TABLEAU IV - ETUDE HORMONALE COMPARATIVE DES SANGS GONADIQUE ET PERIPHERIQUE

Dans les cas étudiés, la concentration de Testostérone plasmatique et des deux autres principaux métabolites que sont la D.E.H.A. et l'Androsténèdione fut mesurée.

- La concentration veineuse spermatique de tous les androgènes (Testostérone - D.E.H.A. - Androstènédione) et de leurs sulfates (PION - 116) est toujours élevée par rapport à la concentration artérielle ou périphérique.

  Pour RIVAROLA (126), il n'y a pas de différence pour les dérivés : Sulfates et Glucuronides.

- Les concentrations les plus hautes de Testostérone dans la veine sont probablement à la limite inférieure des taux normaux masculins.

- De grandes quantités de D.E.H.A. et surtout de son dérivé Sulfate, sont trouvées au niveau de la veine spermatique.

- Les taux d'Oestradiol et d'Oestrone sont plus élevés dans sang veineux spermatique que dans le sang artériel ou périphérique.

Donc, la comparaisan faite chez l'adulte des taux absolus d'androgènes dans le sang veineux spermatique et artériel permet d'affirmer une secrètion testiculaire : il y a dix fois plus de testostérone et trois fois plus d'androsténedione dans le flux efférent que dans le flux afférent.

LE RAPPORT $\dfrac{\text{Testostérone}}{\Delta\text{-}_4 \text{ Androstènedione}}$ dans la veine spermatique

est peu différent de celui d'un homme normal.

Puis, ce rapport diminue dans le sang artériel et au temps post-opératoire tend vers des valeurs féminines.

DONC :
On peut affirmer que le testicule des patients atteints d'un syndrome de féminisation testiculaire est fonctionnel et secrète des androgènes et des oestrogènes.

Ces différentes études ont donc permis de mettre en évidence la preuve que le tissu testiculaire est fonctionnel chez les patients atteints de syndrome féminisant et qu'il secrète des androgènes et des oestrogènes.
Des techniques, plus élaborées, peuvent être utilisées pour préciser cette fonction.

II. MISE EN EVIDENCE D'UNE FONCTION ANDROGENIQUE NORMALE DANS LE SYNDROME DE MORRIS.

1 - Incubation de tissu testiculaire adulte avec des précurseurs marqués.

Plusieurs auteurs : GRIFFITH (57), MORRIS (98), SOUTHREN (144), FRENCH (42), GHNASSIA (49), JEFFCOATE (69), CHARREAU (20) ont réalisé in vitro des incubations de tissu testiculaire en présence de précurseurs marqués, qui ont permis d'étudier les différentes étapes de la synthèse de la testostérone et de prouver leur normalité dans le cas du syndrome du testicule féminisant.

Ainsi, ont été mises en évidence :

- La présence des différents enzymes nécessaires à la biosynthèse :

  - 17 - 20 Desmolase
  - 17-Deshydrogénase
  - 17-Hydroxylase
  - 3 β-Hydroxydeshydrogénase

- La possibilité de synthétiser la testostérone à partir de la progestérone ou de la pregnenolone suivant qu'est empruntée la voie Δ_4 ou Δ_5 (celle-ci serait prépondérante pour DAVID (28) et CHARREAU (20).

  La formation d'oestrogènes par cette méthode a également été démontrée (MORRIS - 98) et (FRENCH - 42).

2 - Etude du taux de production de la testostérone et de sa clearance métabolique - TABLEAU V.

- Le taux de production urinaire de la testostérone consiste à calculer la production journalière de cette hormone à partir de son élimination urinaire.

- Le taux de clearance métabolique (MCR) se définit comme le volume de sang épuré de son contenu en testostérone de façon irréversible dans l'unité de temps.

- Le taux de production sanguin de la testostérone (PB) représente la quantité totale de testostérone libérée dans le sang, dans l'unité de temps, à la fois par secrètion et par production périphérique.

		L/24 H	PB (T) mg/24 H	MCR (T) L/24 H	PB (DHT) mg/24 H
SOUTHREN	♀ Normale		0,44 — 0,49	700 - 759	
	♂ Normal		6,7 -10,8	1 670 - 2 084	
	T.F.		9,6		
	T.F.		6,5	954 - 1 072	
GHNASSIA	T.F.		7,5		
	T.F.		11,5		
RIVAROLA	♀ Normale		0,27 - 0,37	586 - 472	
	♂ Normal		5,5 - 6,4	695 - 1 365	
	T.F.		11,6	641	
TREMBLAY	♀ Normale	603 ± 97	0,26 ± 0,11	283 ± 46	41 ± 6
	♂ Normal	1 101 ± 166	5,80 ± 1,80	636 ± 198	343 ± 148
	T.F.	642 ± 33	7,9 ± 3,5	269 ± 38	197 ± 97

TABLEAU V - CLEARANCE METABOLIQUE ET TAUX DE PRODUCTION DE LA TESTOSTERONE ET DE LA DIHYDROTESTOSTERONE CHEZ DES SUJETS NORMAUX FEMININS ET MASCULINS ET DES SUJETS PORTEURS DU SYNDROME DU TESTICULE FEMINISANT

PB (T) = MCR X i

i = Concentration plasmatique de la testostérone

Ces différents paramètres ont été étudiés dans des cas de syndrome de MORRIS.

= Les taux de production de la testostérone et de la dihydrotestostérone, qu'ils soient réalisés par la méthode urinaire ou plasmatique, sont voisins de ceux des hommes normaux. TREMBLAY (151), SOUTHREN (142), RIVAROLA (126).

DONC :

La formation d'androgènes est qualitativement et quantitativement normale.

3 - Le taux de clearance métabolique :

Dans le syndrome du testicule féminisant, le taux de clearance métabolique est intermédiaire entre les taux masculins (1 700 → 2 100 l / 24 heures) et les taux féminins (700 → 800 l par 24 Heures).

DONC :
Il existe un contraste entre le taux de production de la testostérone normal (pour un homme) et le taux de clearanoe métabolique proche de celui de la femme.

Ceci, traduit vraisemblablement, dans le syndrome du testicule féminisant, un trouble périphérique du métabolisme hormonal, reflet biochimique probable de l'anomalie des récepteurs.

III. ETUDE DE LA LIAISON DE LA TESTOSTERONE AVEC LA PROTEINE SPECIFIQUE SBP (Sex binding protein) ou TeBG.

MAUVAIS-JARVIS (93) mesure l'affinité des protéines du sérum pour la testostérone chez :

- Des hommes normaux pour lesquels il trouve un taux moyen de 0,80 mg/L (exprimé en mg de testostérone liée pour 100 ml de plasma).

- Des femmes normales, le taux moyen est alors de 1,44 mg/L

- Des sujets porteurs du syndrome de MORRIS pour lesquels il trouve des taux proches de ceux de la femme normale, soit 1,55 mg/L.

TREMBLAY (151) aboutit aux mêmes résultats.

ETUDE GENETIQUE

Il s'agit d'une affection familiale n'atteignant que des sujets de sexe génétique masculin.

I. ETUDE CHROMOSOMIQUE.

= LA CHROMATINE SEXUELLE est négative.
Celle-ci est réalisée le plus souvent sur des cellules d'un frottis buccal ou sur une biopsie de peau.

ZOURLAS rapporte 6 observations de testicule féminisant dont 3 avec quelques drumsticks trouvés au niveau des cellules : il met en doute la valeur de ces structures plutôt que le sexe chromatinien lui-même.

= L'ANALYSE CARYOTYPIQUE est faite habituellement sur lymphocytes du sang périphérique.

Elle montre une carte chromosomique d'homme normal : 46 XY

JACOBS (67), LENNOX (85), STENCHEVER (145), BARNO (6), MORRIS (98), CORNET (22), ZOURLAS (164).

Donc, le syndrome de testicule féminisant n'est pas lié à une anomalie du nombre des chromosomes.

Cependant, un certain nombre d'anomalies chromosomiques ont été décrites dans des cas de syndrome de testicule féminisant :

- Mosaïque 45 X / 46 XY (MORRIS - 98) (1963)
  45 X_o / XY / XX (MULLER - 99)

- Chromosome Y anormalement long chez un nourrisson de 4 mois. Cette anomalie est également retrouvée chez le père (BRODEHL - 14) (1964). On sait maintenant qu'il s'agit de marqueurs sans signification pathologique.

- Endoreduplication chromosomique (ASPILLAGA - 1) (1964).

- Forme associée à une translocation 13/15 (MIROUZE -96) (1964)
- Caryotype 48 XXXY (BOTELLA-LLUISIA - 13) (1965).
- Mosaïque XY / XYY / XXY avec forme XYY dominante (FORSBERG - 41) (1965).
- Caryotype 46 XY dans tous les tissus avec mosaïque 45 Xo / 46 XY dans les gonades (SCHLEGEL - 136) (1966).
- Deux jumeaux monozygotes avec un caryotype 47 XXY. GERMAN (1966) (47).
- Mosaïque 46 XY / 47 XYY
  ou 45 A + XY (trisomie 22). (VAGUE - 155) (1966).
- Mosaïque 45 Xo / 46 XY / 47 XXY (UOZUMI) (1967).(153).
- Mosaïque 46 XX / XY (GORDON - 55) (1969)
- Mosaïque 46 XY / 47 XXY (MILCOU - 95) (1972)

Ces différentes anomalies (mosaïque - translocation - Y anormal) ne sont considérées par ces auteurs que comme des facteurs contingents, survenant indépendamment du syndrome de féminisation testiculaire, ou selon les cas, comme faisant partie de pseudo-hermaphrodismes masculins dysgénétiques avec féminisation très poussée.

II. MODE DE TRANSMISSION.

1 - Incidence familiale :

Le syndrome de testicule féminisant atteint donc les sujets XY auxquels il peut être transmis par leur mère (et on retrouve souvent dans les antécédents, une tante maternelle ou une grand-tante aménorrhéique et stérile).
L'incidence familiale est connue depuis longtemps.

En effet, à partir des nombreux arbres généalogiques publiés, la fréquence des atteintes familiales permet d'affirmer une transmission héréditaire :

1933	PERKINS	1962	BARNO
1937	PETTERSON	1965	ILYA
1953	MORRIS	1967	AUBERT
1957	TAILLARD-PRADER	1968	LEDERMAIR
1959	STEWART	1969	STENCHEVER
1959	SCHREINER	1972	HOLMBERG

Les mères des enfants atteints ont une différenciation et une fonction génitale normales, mais sont parfois dépourvues de pilosité sexuelle et peuvent avoir :

- Une puberté tardive (BOCZKOWSKI)(10), (LEGUEULT) (83)
- Des règles tardives (famille de PUCK) (118) 19-21 ans.

Les individus malades sont toujours stériles et ne peuvent donc transmettre leur anomalie. Par conséquent, la transmission ne peut se faire par voie directe.

La descendance des femmes porteuses du gène pathologique se compose :

- De garçons et de filles normaux
- De filles porteuses du trait comme elle-même
- De garçons atteints du syndrome.

Le sex-ratio est peu différent de 1/1

Pour TAILLARD (149) il existe un curieux excès de sujets atteints par rapport aux garçons normaux, mais pour GRUMBACH et BARR le rapport entre le nombre d'enfants atteints et de garçons normaux est égal à 1. Pour LEGUEULT (83) le rapport entre le nombre d'enfants atteints et le nombre total d'enfants est de 1/4. C'est également l'opinion de CRAWFORD (24) qui trouve un syndrome de testicule féminisant pour 2 filles normales et 1 garçon normal.

2 - MOde de transmission :

Deux hypothèses sont actuellement discutées (celle proposée par TAILLARD et PRADER (149) en 1957, reposant sur une transmission par non disjonction des chromosomes ayant été depuis réfutée).

a) Transmission par un gène récessif lié à X :

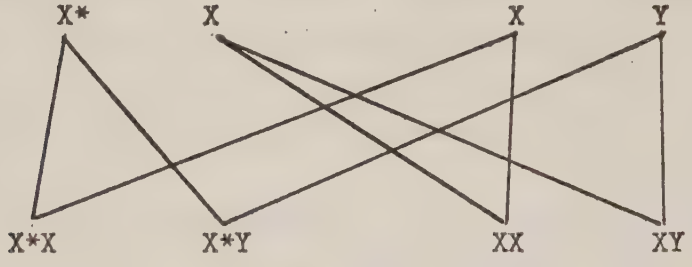
Le gène serait alors porté par le chromosome X. Les garçons atteints sont stériles.

Ils ne peuvent donc transmettre la tare, d'où l'impossibilité de trouver une fille porteuse du gène en double dose.

b) Transmission par un gène autosomique dominant limité au sexe masculin :

L'affection s'exprimerait alors en simple dose chez le sujet mâle, transmise par un autosome maternel.

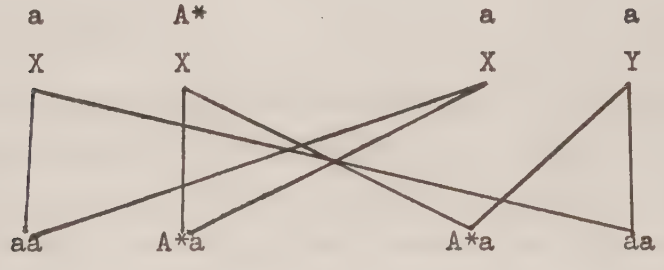
1ère HYPOTHESE : récessivité liée à l'X



X* = porteur du gène

(fille conductrice) | (testicule féminisant) (25 %) | (fille normale) | (garçon normal)

2ème HYPOTHESE : dominance autosomique



a = Gène normal
A*= gène pathologique dominant.

(fille normale) | (fille conductrice) | (testicule féminisant) (25 %) | (garçon normal)

Dans les 2 cas : les sujets de sexe féminin porteurs pourraient exprimer le trait à minima (troubles des règles et pauvreté de la pilosité sexuelle).

Fréquence des enfants atteints issus de mère conductrice : 0,275 ± 0,646

Mais, quel que soit le mode de transmission évoqué, il peut s'agir chez l'enfant d'une mutation de novo à partir d'une mère normale.

La localisation du gène ne peut donc être déterminée que par la découverte d'une liaison génétique, l'absence de liaison ne constituant pas la démonstration inverse.

On a recherché des liens entre cette affection et :

- Des caractères transmis sur le mode de l'hérédité liée à l'X, soit normaux (groupes sanguins Xg) soit pathologiques (hémophilie - dyschromatopsie).

- D'autres caractères transmis sur le mode dominant autosomique comme les groupes sanguins : MNS - DUFFY - LUTHERAN.

NILSSON (1959) (102) :

Rapporte une observation d'hémophilie A sévère (activité = 0,1 %) chez un nourrisson de sexe phénotypique féminin dont en fait, le sexe chromatinien est masculin et la garniture chromosomique : 46 XY et dont la mère est conductrice de l'hémophilie (activité = 35 %)

HOLMBERG 1972 - (62) :

Rapporte une famille affectée du syndrome du testicule féminisant, d'une cécité aux couleurs (vert - rouge), d'une hémophilie A, ces deux derniers étant des marqueurs génétiques.

L'observation concerne la fille décrite par NILSSON en 1959.
C'est un syndrome de testicule féminisant :

- Elle a une hémophilie A sévère
- Elle a une cécité aux couleurs (vert-rouge)

Une "soeur" plus âgée a également un syndrome du testicule féminisant, sans hémophilie, ni cécité aux couleurs.

Les recherches porteront sur trois loci situés sur le chromosome X :

- Hémophilie A (H)
- Deutéranopie (D)
- Xg

Les loci de H et de D sont près l'un de l'autre, tandis que celui de Xg est loin de H et de D.

Malheureusement, dans cette famille, la distribution des Xg est telle qu'elle n'apporte aucune information sur la relation entre Xg et le syndrome du testicule féminisant.

Ces observations excluent la possibilité d'une liaison étroite entre hémophilie et syndrome du testicule féminisant. Les mêmes résultats sont obtenus avec la Deutéranopie (d'autant que H et D se suivent sur le chromosome et leur lien étroit est confirmé dans cette famille).

En supposant que legène du syndrome du testicule féminisant soit autosomique, une étude a été faite des groupes et des sous-groupes sanguins : aucune preuve évidente d'un linkage étroit n'a été obtenue.

Ces travaux n'excluent pas la possibilité que le gène du testicule féminisant soit situé sur l'X , mais montre que s'il l'est, il n'est pas près de H et de D.

STEWART 1959 (146) :

2 familles avec syndrome du testicule féminisant et cécité aux couleurs sont étudiées :

Dans une famille, il existe "2 soeurs" avec le syndrome du testicule féminisant dont une avec une vision des couleurs normale, et, une avec cécité.

Donc, l'auteur suggère que ces deux gènes ne sont pas intimement liés sur l'X.

AUBERT 1967 (4) :

Rapporte l'observation d'une famille étudiée sur 4 générations, comportant 8 cas de syndrome du testicule féminisant et 1 daltonisme. En accord avec les autres études, il montre que le gène du syndrome du testicule féminisant n'est pas plus étroitement lié au gène du daltonisme qu'à un autre gène marqueur.

LEGUEULT 1972 : (83)

Rapporte l'observation d'une famille avec 4 cas de syndrome du testicule féminisant.
La recherche de dyschromatopsie est faite par les tables d'ISHIHARA.

Les phénotypes érythrocytaires et sériques ont été faits. Il ne retrouve pas de liaison génétique étroite entre les loci du testicule féminisant et de Xg, de même pour la dyschromatopsie.

BOCZKOWSI 1968 (10) :

Rapporte 8 familles de testicule féminisant, pour lesquelles une étude de la vision des couleurs, des groupes Xg, et, des autres groupes sanguins (5 familles) furent faites.

Cette étude n'apporte pas non plus de conclusion formelle.

Cependant, il insiste sur l'intérêt de pratiquer des groupes sanguins dans les familles de testicule féminisant. Par contre, la découverte dans 3 familles de filles normales avec une pilosité pubienne et axillaire très pauvre, suggère à l'auteur que le testicule féminisant est plutôt un trait limité au sexe et que le gène n'est pas tout à fait inerte chez la femme hétérozygote.

SANGER 1968 (135) :

A repris ces travaux pour les confirmer.

VALENCIA 1963 -(156) :

Rapporte l'observation de l'étude d'une famille avec 3 sujets porteurs de testicule féminisant et de daltonisme.

Il conclut que cette observation appuie l'hypothèse d'une hérédité liée à l'X du testicule féminisant.

Donc, chez l'homme, les différentes études des gènes liées à l'X ne paraissent pas concluantes pour affirmer que le gène du testicule féminisant est lié à l'X : en effet, si ce gène est situé sur l'X, il n'est pas situé à une distance mesurable des gènes connus.

Cependant, il nous parait important de rapporter les travaux de M. LYON 1970 (87).

Elle décrit une affection de la souris analogue au syndrome du testicule féminisant humain. Or, elle démontre que le gène en cause, qu'elle dénomme Tfm, est lié au chromosome X, se localisant au milieu du chromosome X.

Elle suggère que le fait que ce Tfm soit lié à l'X chez la souris, augmente fortement la probabilité de liaison à l'X du gène correspondant pour le syndrome du testicule féminisant, chez l'homme.

Elle ajoute qu'il est probable que le chromosome X de tous les mammifères transporte un gène aux fonctions analogues.

La même année, OHNO et M. LYON (105), après avoir étudié la production d'A.D.H. par le rein de souris sous l'effet de la testostérone, établissent que le Tfm de la souris représente un véritable système de régulation génétique tel que l'ont décrit JACOB-MONOD, de type non inductible.

Ces travaux effectués chez la souris auraient tendance à faire supporter comme hypothèse de mode de transmission chez l'homme celle d'un gène récessif lié à l'X, d'autant qu'il a été déjà démontré pour certains gènes (G_6PD - Hémophilie) une transmission se faisant de manière similaire chez l'homme et les mammifères.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. ETUDE MACROSCOPIQUE.

Les données macroscopiques sont fournies par la laparoscopie ou la coelioscopie.

Nous avons détaillé au chapitre de la description clinique, l'aspect des organes génitaux internes dans le syndrome de MORRIS avec :

- La position généralement inguinales des gonades qui sont des testicules d'aspect ovoïde, de 3 à 5 cm de long, revêtus d'une albuginée blanche, de consistence ferme.
- Les résidus Wolffiens généralement absents
- Les résidus Müllériens le plus souvent disparus.

II. ETUDE HISTOLOGIQUE.

Elle montre presque constamment l'aspect de testicules prépubères.

1 - Avant la puberté :

Le testicule ressemble alors à celui d'un garçon normal prépubère (PEREZ-PALACIOS - 113).

Le tissu gonadique est composé :

- De petits tubes séminifères pleins, formés de cellules basales (à l'origine des cellules de SERTOLI) et de gonocytes (cellules souches de la lignée germinale).
- D'un tissu interstitiel entre les tubes, dans lequel certains auteurs (ZOURLAS - 164) individualisent des cellules hyalinisées ressemblant aux cellules interstitielles.

Les observations de RAMON-GUERRA -(122), CAPOTORTI (17), CORNET (22), concernant des examens histologiques de gonades d'enfants atteints du syndrome confirment cette description.

TRONCHETTI (152), HENRION (61) signalent cependant des aspects caractéristiques tels que :

- La diminution du diamètre tubulaire
- L'augmentation quantitative du tissu interstitiel
- L'épaississement de la membrane basale.

2 - Après la puberté :

Les gonades gardent un aspect immature.

Les tubes séminifères :

En grand nombre, ne possèdent pas de lumière centrale. Le plus souvent, ils sont soulignés par une membrane conjonctive.

Ils contiennent 2 types de cellules :

- Les cellules de SERTOLI bordant les tubes :

  En microscopie électronique elles sont habituellement allongées avec des noyaux fusiformes et un cytoplasme de couleur sombre (GORDON - 55) mais elles varient dans leur degré de différenciation : elles peuvent être rondes et contenir seulement quelques éléments du réticulum endoplasmique, ressemblant ainsi aux cellules de SERTOLI d'origine foetale (PEREZ-PALACIOS - 113).

- Les cellules de la lignée germinale :

  Souvent, elles sont absentes (O'LEARY - 107), (ZOURLAS - 164), (BARNO - 6), (NETTER - 101) ou alors sont rares et presque toujours au stade de spermatogonie (GORDON -55), (PEREZ-PALACIOS - 113) : en effet, aucun signe de différenciation n'est observé dans les éléments germinaux (complexes de GOLGI, accumulation de mitochondries) lors des études en microscopie électronique.

Le tissu interstitiel :

Les cellules interstitielles ou cellules de LEYDIG sont presque toujours très hyperplasiques et remplissent la totalité des espaces intertubulaires. Elles peuvent être groupées en foyer. En étude ultra-structurale, elles apparaissent comme de grandes cellules polygoniques avec des noyaux arrondis dans lesquels on trouve des nucléoles proéminents et une chromatine répartie à la périphérie (GORDON - 55), un cytoplasme clair. Elles contiennent de nombreux organites témoins du bon fonctionnement secrètoire des cellules:

- Reticulum endoplasmique
- Mitochondries avec des gouttelettes lipidiques
- Pigments lipofuchsiniques

Par contre, les cristaux de REINKE sont absents. (PEREZ-PALACIOS - 113).

III. POTENTIALITE MALIGNE DES GONADES.

1 - Fréquence :

La fréquence de l'apparition de tumeur maligne, développée à partir de ces testicules ectopiques, est variable suivant les divers auteurs qui l'ont estimé :

MORRIS (98) : Sur les 181 cas qu'il collecte jusqu'en 1963, recense 14 tumeurs malignes, soit environ 8 %, dont 11 cas de sujets de plus de 30 ans (= 22 %).

HAUSER (59) : Rapporte 10 transformations malignes sur 128 malades (soit environ 8 %).

PEREZ-PALACIOS (113) : Un tiers des malades rapportés ont des tumeurs testiculaires. Les tumeurs malignes sont trouvées principalement chez les sujets de plus de 30 ans.

DEWHURST (35) (1970) : De même que JONES et SCOTT (1958) : Estiment ce risque à moins de 5 %.

2 - Le type de la transformation :

Le plus souvent, la tumeur est développée aux dépens des cellules germinales et il s'agit alors de séminomes. Mais, d'autres tumeurs, comme des carcinomes, des tératocarcinomes ont été rapportées.

Des tumeurs des cellules de SERTOLI et des cellules de LEYDIG ont été décrites.

Ceci nous entraine à signaler la fréquence des kystes, des adénomes tubulaires (tumeurs de cellules de SERTOLI) considérés comme bénins par la plupart des auteurs. Cependant, des cas ont été rapportés, décrivant une transition d'éléments tubulaires bien différenciés vers des tissus néoplasiques, ce qui pourrait faire considérer les adénomes tubulaires comme potentiellement malins.

Nous considérerons l'incidence sur la thérapeutique de ce risque de transformation au chapitre de la conduite à tenir.

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

RAPPEL DU METABOLISME ET DU ROLE DES ANDROGENES

Les hormones mâles ou androgènes sont définies physiologiquement par leur action spécifique favorisant le développement des caractères sexuels secondaires masculins mais également par leur pouvoir anabolisant.

I. BIOSYNTHESE.

A partir du tronc commun que représente la transformation du cholestérol en delta-5-pregnenolone, il existe plusieurs voies de synthèse que nous ne détaillerons pas (Figure 3).

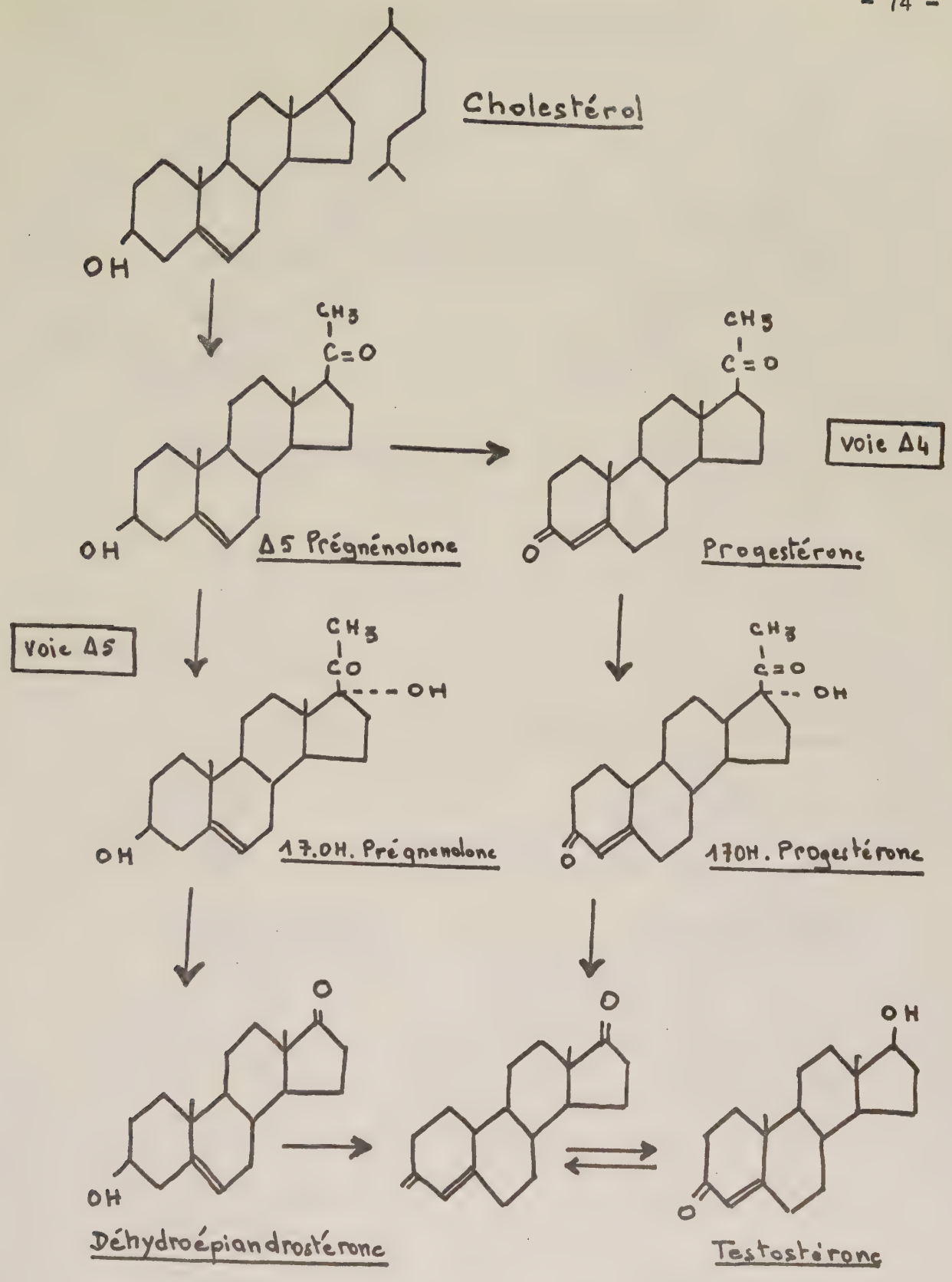
II. DEGRADATION. (Figure 4.)

Une portion minime de testostérone subit une conjugaison (sulfoconjugaison ou glycuronoconjugaison).

D'autre part, deux voies peuvent être suivies pour la dégradation :

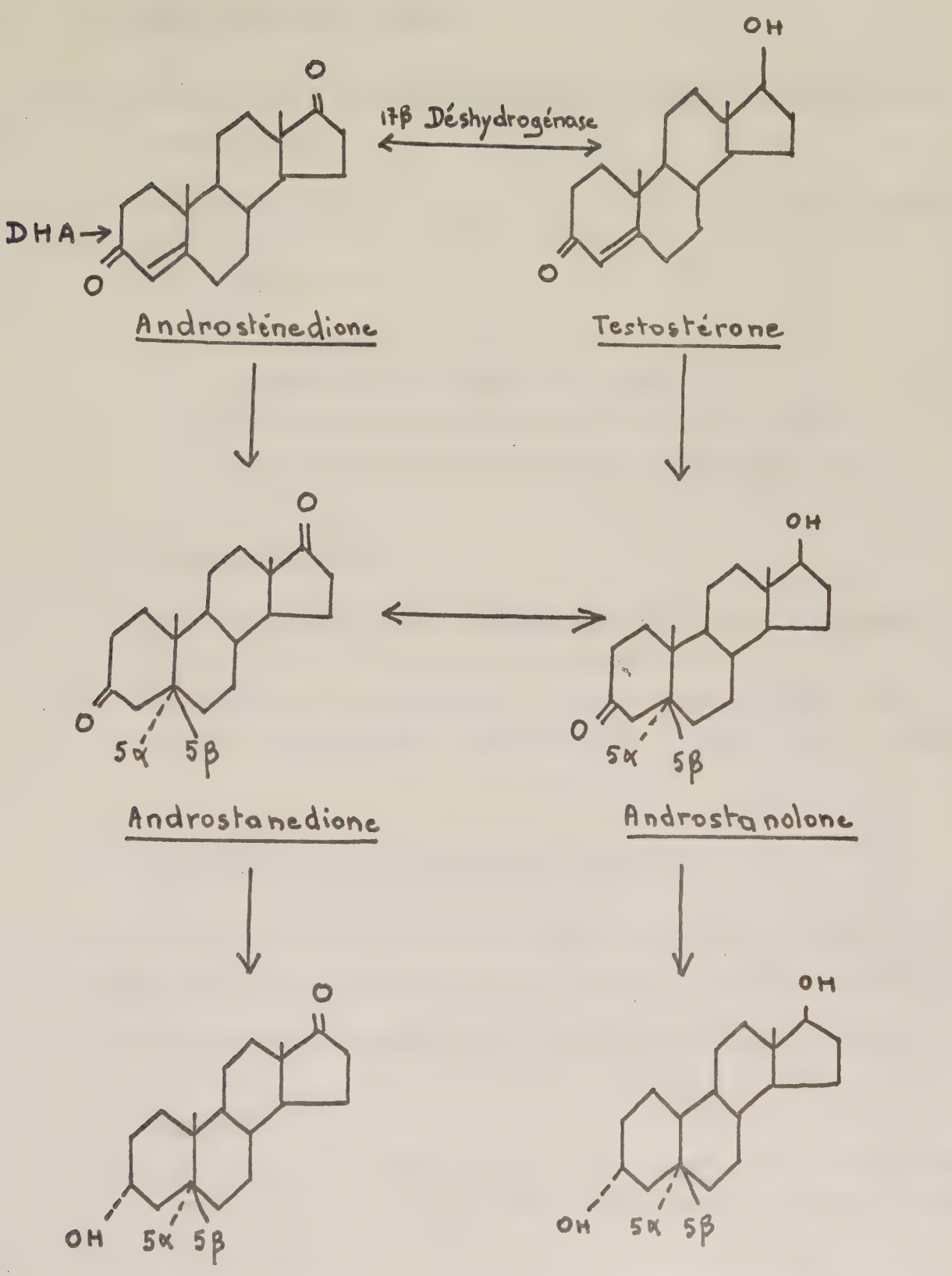
- Voie des 17-OXOSTEROIDES
- Voie des 17-HYDROXYSTEROIDES

Enfin, une faible part de la production de testostérone participe à une conversion en oestrogènes.


Cholestérol
OH
CH3
C=O
OH
Δ5 Prégnénolone
CH3
C=O
O
Progestérone
voie Δ4
voie Δ5
CH3
CO
OH
OH
17.OH. Prégnenolone
CH3
C=O
OH
O
17OH. Progestérone
O
OH
Déhydroépiandrostérone
O
Androstènedione
OH
O
Testostérone

SYNTHESE

DEGRADATION



Androstènedione — Testostérone

Androstanedione — Androstanolone

Androstérone (5α) — Androstanediol (5α 17β diol)

Etiocholanolone (5β) — Etiocholanediol (5β)

III. ROLE DE LA TESTOSTERONE.

1 - Action sur les organes sexuels et caractères sexuels secondaires (MAUVAIS-JARVIS)

Elle exerce un rôle trophique sur la prostate et les vésicules séminales.
Elle participe à :

- La répartition pilaire
- L'élaboration du timbre de la voix
- La disposition des graisses et de la musculature
- L'évolution des manifestations psycho-sexuelles.

2 - Action métabolique :

Elle joue un rôle sur le métabolisme protéique orienté vers l'anabolisme : elle positive le bilan azoté.
Sous l'effet des androgènes, l'accumulation protéique porte surtout sur les muscles squelettiques, le tissu rénal et osseux.

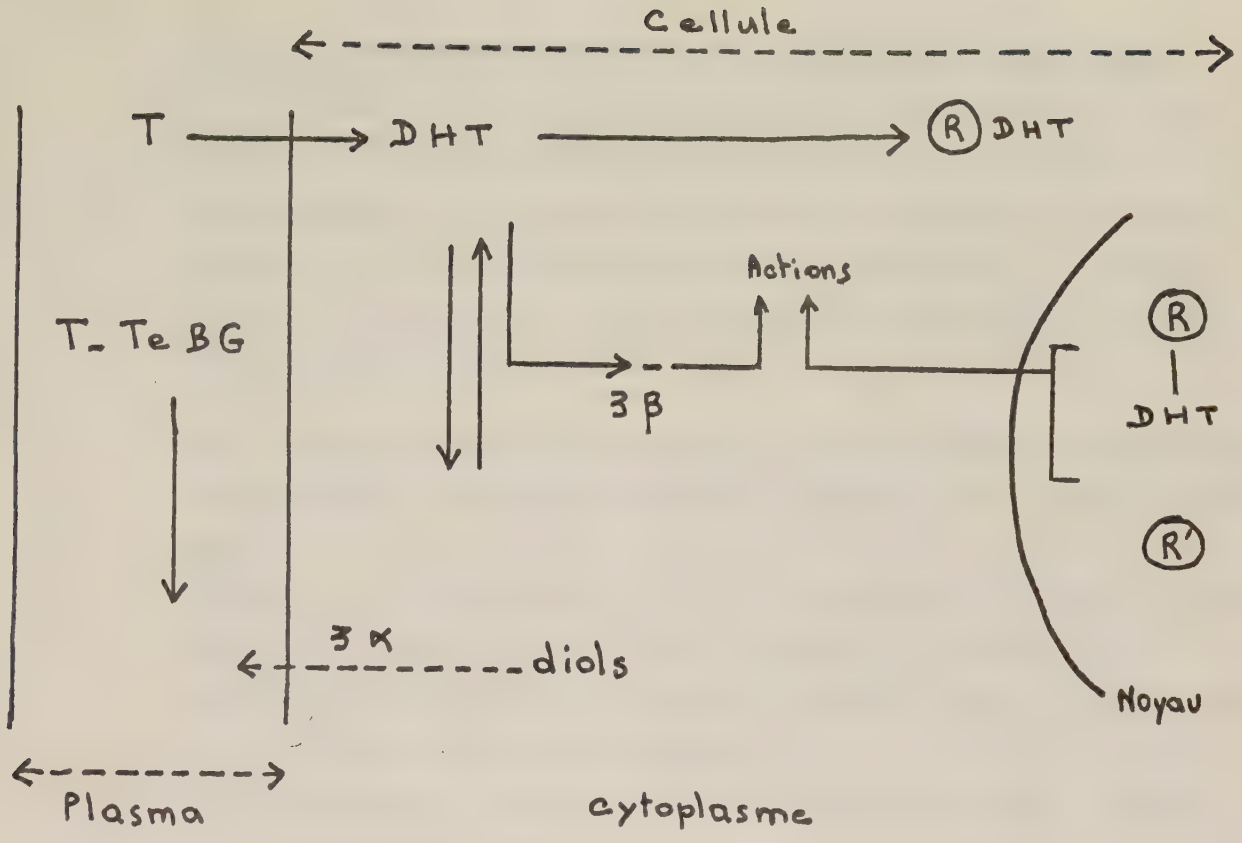
IV. MECANISME CELLULAIRE INTIME DES ANDROGENES.

Cette action se fait par le biais d'une synthèse de protéine et d'acide nucléique au niveau des différents récepteurs incriminés.

MODE D'ACTION DE LA TESTOSTERONE (MAUVAIS-JARVIS - 92) (BEAULIEU - 8).

1 - Transport :

Dans le sang, la testostérone est attachée à une protéine plasmatique vectrice, la "sex steroid binding plasma protein" ou S.B.P.



T = Testostérone

DHT = Dihydrotestostérone

R = Récepteur cytoplasmique

R' = Récepteur nucléaire

Te BG = Testosteron Estrogen Binding Globuline

MODE D'ACTION DE LA TESTOSTERONE

La même protéine de transport est utilisée d'ailleurs pour l'oestradiol (ce qui a valu également à cette protéine d'être appelée TeBG (Testostérone estrogen-binding globuline).

Accessoirement, la testostérone peut être attachée à une autre protéine : CBG (Corticosteroid-binding globuline) ou albumine.

Les sites de liaisons à cette protéine sont les mêmes pour les deux hormones.

Ces liaisons ne sont pas covalentes, ce qui permet de reconstituer de façon permanente la petite "fraction libre de l'hormone".

DONC :
Il semble que la SBP joue un rôle de réservoir permettant que soit disponible, quelle que soit la concentration plasmatique de testostérone globale, une quantité d'hormone libre, toujours identique au niveau des organes cibles.
La testostérone libre dans le plasma est susceptible de passer la barrière cellulaire.

2 - <u>DEvenir de la testostérone dans la cellule</u> :

L'étude faite sur les cellules prostatiques peut servir d'exemple (Figure 5).

Dans un premier temps, la testostérone est réduite par une 5 réductase cytoplasmique microsomiale en 17 β-Hydroxy-5α-androstane-3-one (Dihydrotestostérone : D.H.T.), la 5 α réductase ayant comme cofacteur : NADPH.

La DHT ainsi formée dans le tissu est :

a) Pour une part, réduite en position 3α et 3 β, en 3 α et 3 β androstanediol, dont les activités sont à la fois différentes et complémentaires :

Le premier composé est actif sur les processus de division cellulaire entrainant une hyperplasie cellulaire.

Le deuxième provoque une hypertrophie des cellules épithéliales avec importante secrètion protéique.

b) Pour l'autre part : liée à un récepteur protéique plasmatique situé dans le cytoplasme des cellules.

En fait, ce récepteur est plutôt une protéine de transport : en effet, le complexe protéine cytoplasmique - Dihydro-testostérone est véhiculé à travers le cytoplasme et franchit la barrière nucléaire.

Au niveau du noyau, la D.H.T. est livrée à une protéine nucléaire spécifique. (Ce récepteur nucléaire pourrait procéder du récepteur cytosolique par translocation simple).

Ces 2 protéines cytoplasmiques et nucléaires ont une affinité spécifique pour la D.H.T. mais presque pas pour la testostérone.

La testostérone ne serait pas une hormone "stricto-sensu" mais agirait à travers la formation de ses métabolites actifs dont la sommation des activités rendrait compte de l'effet global de la testostérone (BRUCHOWSKY).

AU TOTAL :

Les récepteurs androgéniques bien que très polymorphes (prostate - vésicule séminale - récepteur pilo-sébacé ...) répondent de manière univoque aux androgènes :

La transformation de la testostérone en un dérivé actif, la Dihydro--testostérone, grâce à une 5α réductase (dont la distribution serait variable suivant les récepteurs en particulier au niveau de la peau), puis, le transport vers le noyau de la D.H.T. grâce à un système de protéines cytoplasmique.

Ce mécanisme a également été décrit au niveau des cellules hypothalamiques et dans les cellules gonadiques antehypophysaires où les androgènes pénètrent:

ainsi, ces cellules peuvent métaboliser la testostérone et par l'intermédiaire de la 5α-androstane-3α, 17β-diol, régler in situ l'élaboration d'hormones gonadotropes.

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Depuis les premières descriptions du syndrome de MORRIS, de nombreuses théories ont été avancées pour en expliquer les manifestations variées.

- Nous citerons seulement pour mémoire la Théorie de l'insuffisance hypophysaire foetale, à laquelle des objections solides ont été opposées.

- Le testicule foetal :
  A également été incriminé.

  - Soit par le biais d'une insuffisance testiculaire apparue dès la vie embryonnaire (HAUSER - 59), mais il a été prouvé que les testicules de ces sujets fonctionnent normalement.

  - Soit par le biais d'un facteur anti-testiculaire secrèté par la mère pendant la grossesse (WITSCHI).
    Or, la description de grossesse gemellaire (MORRIS - 98) donnant un garçon normal et un porteur de l'affection, est en opposition avec cette théorie.

- Nous ne ferons que signaler, comme hypothèse de travail très récente, (GIROD - 52) (1975), la notion de l'existence d'anti-androgènes circulants chez ces sujets (déjà émise par DORFMAN en 1964), par analogie avec le syndrome expérimental réalisé chez l'animal par l'administration d'un anti-androgène : l'Acétate de cyprotérone.

L'injection de ce produit chez un embryon mâle :

- N'entraine pas de modification des gonades embryonnaires qui évoluent vers la formation de testicules.
- Modifie les ébauches des conduits génitaux internes entrainant la régression des canaux de WOLFF mais ne perturbant pas la régression des canaux de MULLER.
- Modifie le développement du sinus uro-génital avec apparition d'un urètre de type femelle et d'un vagin plus ou moins bien constitué.
- Entraine une régression du tubercule génital : le foetus génétiquement mâle a des organes génitaux externes féminins.
- Déclenche un développement des ébauches mammaires et des mammelons (chez les rongeurs, les mâles n'ont pas de mammelons).
- Dérègle le comportement sexuel qui devient de type féminin.

Il nous a donc paru intéressant de rapporter ce travail, qui, cependant, n'apporte pas de conclusions formelles.
Aussi, insisterons-nous plus largement sur la théorie qui reste encore prioritaire actuellement :

Celle de l'insensibilité des récepteurs périphériques aux androgènes secrètés.

C'est WILKINS (161), qui dès 1957, émit cette hypothèse.
IL rapporta que, chez un sujet atteint du syndrome, l'administration locale et générale, à fortes doses, d'androgènes, n'entraina pas de poussée pilaire ni de modification du clitoris et de la voix.
Il expliqua ces phénomènes par une absence de réceptivité aux taux féminins normaux d'androgènes.

I. ETUDE DE L'INSENSIBILITE AUX ANDROGENES.

1 - CLINIQUEMENT :

Elle se traduit par l'existence de sujets sans aucun signe de virilisation, contrastant avec des taux plasmatiques d'androgènes normaux masculins.

L'administration de testostérone n'est suivie d'aucun effet androgénique. MORRIS (98), DAVID (29), CRAWFORD (24), VAGUE (155), GHNASSIA (49).

2 - BIOLOGIQUEMENT :

Elle peut être mise en évidence par l'étude des bilans azotés.
Chez un sujet normal, en réponse à l'administration d'androgène qui stimule l'anabolisme protéique, on observe une augmentation de la rétention azotée, de la rétention de l'acide citrique et de l'acide phosphorique (METCALF - 94).

FRENCH (42) en 1965, étudie les excrètions azotées citriques et phosphoriques d'un malade porteur du syndrome du testicule féminisant, avant et pendant un traitement par le Propianate de testostérone.
Il n'observe aucune diminution dans l'excrètion de ces composés au cours et au décours de ce traitement.

STRICKLAND (147) en 1969 fait la même étude en utilisant les effets de la Dihydrotestostérone.
Le sujet reste réfractaire au produit et il n'existe aucune réponse anabolique capable d'entrainer une chute urinaire de l'azote, du phosphore et de l'acide citrique.

CASTANEDA (18) 1971 avec le Proianate de Dihydrostestérone a un résultat comparable .

Signalons l'étude du bilan azoté réalisé par CRAWFORD (24) sur un cas de syndrome de testicule féminisant incomplet : sous propianate de testostérone, il obtint une réponse faible, intermédiaire entre celle des sujets normaux et celle des sujets porteurs de la forme complète.

Le défaut de réceptivité tissulaire aux androgènes a donné lieu à de nombreuses hypothèses pathogéniques. C'est ce que nous étudierons maintenant.

II. ANALYSE PATHOGENIQUE.

1 - Activité 5α-réductasique :

En 1969, MAUVAIS-JARVIS (90) rapporte ses opinions quant à la physio-pathologie du syndrome.

Il étudie le métabolisme hépatique et extra-hépatique de la testostérone et surtout sa 5α réduction dans ces différents tissus, après administration de testostérone par voie orale, intra-veineuse et cutanée. Il en déduit que :

- Chez l'homme normal, la 5α réduction de la testostérone est d'autant plus importante que l'on s'éloigne du foie et que l'on se rapproche des organes cibles.
- Par contre, chez le sujet porteur du syndrome du testicule féminisant, il n'y a pas de 5α réduction de la testostérone en dehors du foie. Il précise ce fait, par l'étude du métabolisme de testostérone, dans la peau humaine in vitro, ce qui lui permet d'arriver aux mêmes conclusions.

NORTHCUTT (103), KARSZNIA (76) sont en accord avec lui en mettant en évidence que lors de l'incubation de tissu cutané de sujet porteur du syndrome, la testostérone marquée ne se transforme pas en dihydro-testostérone marquée, comme le fait la peau d'un sujet normal.

HEINRICHKS (1969) (60) explique également le défaut de réceptivité des agents cibles par un déficit enzymatique.

En 1970 et 1971, JENKINS (70), CASTANEDA (18), arrivent à des résultats contraires par des méthodes d'incubation, de sorte que pour eux, la peau des malades métabolise tout à fait normalement la testostérone et donc la 5α réductase à une activité normale.

Ces conclusions sont d'ailleurs supportées par les travaux de :

STRICKLAND (147) en 1969 au cours desquels l'administration de quantité importante de dihydrotestostérone chez les sujets porteurs de l'affection, n'entraine aucune réponse androgénique.

TREMBLAY (151) en 1972 qui dose la dihydrotestostérone plasmatique dont les concentrations sont normales de même que le taux de production.

2 - L'AFFINITE POUR LA S.B.P.

En 1971, MAUVAIS-JARVIS (93) offre une hypothèse pour expliquer le déficit en 5α réductase qu'il défend.

Il évoque une relation entre la quantité de testostérone non liée à la TeBG, circulant dans le plasma et la 5α réductase de la testostérone, par le biais des oestrogènes.

Ceux-ci augmenteraient la concentration plasmatique de SBP.
Donc, la capacité de liaison de testostérone à sa protéine vectrice serait 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme, empêchant donc la livraison de l'hormone aux tissus.

Dans le syndrome du testicule féminisant, il existerait donc sous l'influence des oestrogènes, une synthèse anormalement importante des sites de liaison plasmatiques pour la testostérone empêchant l'abord de ce substrat au niveau de l'organe cible. Mais, là encore, les travaux de TREMBLAY (151) sur la D.H.T. que nous avons vu précédemment vont contre cette hypothèse, puisque le fait de trouver des taux normaux plasmatiques, de D.H.T., prouve que la testostérone a bien pu pénétrer dans les cellules cibles.

3 - L'ORIENTATION ACTUELLE.

Depuis 1970, plusieurs travaux expérimentaux menés chez les animaux et en particulier les rongeurs, tendent à mettre en évidence l'existence d'un déficit au niveau de la liaison intra-cellulaire de l'androgène et de son récepteur.
Il a été décrit chez le rat et la souris, comme nous l'avons déjà vu, un syndrome désigné Tfm, en raison de sa ressemblance étroite avec le syndrome du testicule féminisant chez l'homme, caractérisé par une insensibilité aux androgènes des organes cibles (les glandes préputiales, la prostate sont utilisées chez le rat, le rein chez la souris, pour tester la sensibilité aux androgènes).

Les récepteurs protéiques intra-cellulaires de la testostérone et de la Dihydrotestostérone et leur capacité de fixation sont comparés chez des animaux normaux mâles et femelles et chez des animaux Tfm.

- Le récepteur cytoplasmique du rein de souris lie la D.H.T. à une concentration de 43 f moles / mg de protéine (GEHRING - 45). La constante de dissociation du complexe récepteur - DHT est de $1,3 \times 10^{-9}$ M. Il y a environ 1 500 sites de liaisons pour la testostérone dans un tube proximal rénal (ATTARDI - 2).

  La constante de sédimentation du complexe est de l'ordre de 8 à 9 S.

- Dans le syndrome de Tfm, l'activité spécifique du récepteur liée à la DHT est diminuée d'environ 8 fois (GEHRING - 45), mais l'activité de liaison résiduelle montre qu'il existe la même affinité pour l'homme que chez la souris normale (constante de dissociation : $1,5 \times 10^{-9}$ M).

  Pour expliquer ceci, 2 hypothèses sont proposées par GEHRING - 45.

  . Soit, il existe un taux bas de récepteur normal chez l'animal Tfm
  . Soit, il existe, chez l'animal normal, 2 ou plusieurs poles d'activités du récepteur, d'affinité semblable, dont le principal s'éteint complètement en cas de Tfm).

De toute façon, il parait à ces auteurs (en accord avec BULLOK - 15, BARDIN - 5), mais (contrairement à GOLDSTEIN - 54, qui a montré que des extraits cytoplasmiques de glande sous-maxillaire de souris Tfm, ont une plus grande capacité et une plus haute affinité pour la liaison aux androgènes que les extraits de souris mâles normales), que le Tfm chez les rongeurs est dû à une diminution de l'activité du récepteur androgénique cytoplasmique.

Le déficit de la liaison cyto-plasmique pourrait rendre compte d'une liaison intra-nucléaire de la testostérone et de la DHT, diminuée chez ces animaux.

Si un taux seuil et une liaison des androgènes dans le noyau sont nécessaire pour initier la synthèse de RNA et DNA, l'incapacité à concentrer les androgènes au niveau du site actif dans le noyau cellulaire, pourrait expliquer l'insensibilité aux androgènes dans le Tfm de ces animaux.

EN CONCLUSION :

On ne peut conclure immédiatement que ce déficit intra-cytoplasmique de type récepteur négatif, décrit chez le rat et la souris, soit applicable à l'insensibilité aux androgènes décrite chez l'homme porteur du syndrome du testicule féminisant mais ce travail paraît apporter une hypothèse intéressante.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

PLACE DU SYNDROME DE MORRIS

DANS LE CADRE DES PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS

Le syndrome de Morris, dans sa forme complète, peut parfois prêter à confusion avec le syndrome de ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER (Schmid, Tannwald, 137) ; ce syndrome encore appelé syndrome des cornes utérines rudimentaires avec aplasie vaginale, atteint des sujets de sexe génétique et gonadique féminin.

L'étude de la chromatine sexuelle et du caryotype viendra rapidement à bout de ces difficultés.

Il semble plus intéressant de tenter de situer le syndrome de Morris, surtout lorsqu'il s'agit d'une forme incomplète, dans le cadre des pseudo-hermaphrodismes masculins.

Le terme de P.H.M. caractérise les individus aux organes génitaux (externes ou internes) ambigûs ou féminins, porteurs de gonades de nature testiculaire.

Suivant le degré de masculinisation, le P.H.M. fait partie d'un des cinq types A.B.C.D.E. décrits par GUINET.

Le P.H.M. interne encore appelé hommes à utérus, est bien individualisé du syndrome de Morris, de même le P.H.M. malformatif qui survient dans un contexte bien particulier.

Dans le cadre des P.H.M. par insuffisance de la secrétion testiculaire, on peut se demander si certains P.H.M. dysgénétiques avec caryotype en mosaïque, en l'absence de données biologiques et histologiques précises, ne peuvent pas être considérés abusivement comme des syndromes du testicule féminisant.

Mais il faut insister surtout sur les P.H.M. par déficit enzymatique, que celui-ci touche :

- la 3 β ol deshydrogénase
- la 17 α hydroxylase
- la 17 céto réductase
- la C_{17}-C_{20} desmolase

Il paraît possible que devant un tableau clinique parfois très voisin de celui de la forme incomplète du syndrome de Morris, lorsque des critères biologiques précis (dosage des androgènes plasmatiques, épreuve au H.G.C., étude des bilans azotés sous testostérone, incubation des tissus testiculaires) font défaut, d'authentiques observations de P.H.M. par déficit enzymatique soient prises pour des cas de féminisation testiculaire incomplète.

C O N D U I T E A T E N I R

Devant un sujet porteur d'un syndrome de MORRIS, quand le diagnostic est formellement établi, deux problèmes vont être soulevés pour guider la conduite à tenir :

- Celui de l'information du sujet et/ou de sa famille avec les possibles retentissements psychologiques.

- Celui de l'attitude thérapeutique proprement dite, qui tiendra compte de l'âge du sujet.

I. L'INFORMATION.

Ces sujets génétiquement mâles sont d'apparence et d'orientation psycho-sexuelle féminine.

Ils sont considérés par eux-mêmes et la société comme des sujets féminins. Ils n'existe pour eux aucune possibilité de masculinisation.

Il est donc important que ces patients et leur famille ne soient pas informés du diagnostic anatomique précis : les termes testicules féminisants, sexe génétique mâle, caryotype XY ..., doivent être proscrits devant ces sujets et devant leurs parents, quand il s'agit d'enfants, (le doute et l'anxiété des parents pourraient exercer des effets contraires sur l'orientation psycho-sexuelle de leur enfant), car ils risquent d'entrainer des profonds désordres émotionnels.

La plupart des Auteurs semblent en accord avec cette attitude. DEWHURST (34), O'CONNEL (104), PEREZ-PALACIOS (113), PERGAMENT (114), RAITI (123).

Les enfants dépistés en période néo-natale doivent être déclarés de sexe féminin, et, on ne doit jamais évoquer l'éventualité d'une ambiguité sexuelle et d'un changement de sexe civil.

Les malades ou les familles quand il s'agit d'enfants, peuvent être avisés par exemple que le développement des "ovaires" n'est pas complet : ceux-ci, plutôt que de possèder leurs deux fonctions normales :

- Production d'ovules
- Formation d'hormones

n'ont pas acquis la première, ce qui entraine une stérilité.

Ils sont prévenus que leurs gonades devront être enlevées en temps voulu, pour éviter un risque de transformation maligne, mais qu'un traitement hormonal substitutif adéquat sera alors disponible.

Il est donc important que ces malades et leur famille bénéficient d'un Conseil Génétique. C'est lors de cette consultation que les parents d'un enfant atteint du syndrome seront avertis du risque de récurrence de 25 % et que, chez les collatéraux de sexe féminin, sera pratiqué un frottis buccal pour rechercher la chromatine sexuelle afin de dépister des malades inconnus.

II. L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE.

Elle est centrée par la gonadectomie dont la date a été souvent l'objet de controverse.

1 - Dans la forme complète :

a) Avant la puberté :

Aucun traitement ne doit être administré pour permettre une croissance normale et un développement des caractères sexuels secondaires (à l'exception de la pilosité).

Si une intervention est pratiquée pour une hernie, les testicules seront remontés dans l'abdomen. Si les gonades sont situées dans les grandes lèvres, il convient également de les réintégrer même en l'absence de hernie vraie.

b) Après la puberté :

La castration bilatérale systématique, en raison du risque de transformation maligne doit être pratiquée après la puberté, entre 18 et 30 ans, pour la plupart des Auteurs.

Elle entraine un syndrome ménopausique que l'on palliera par une oestrogénothérapie substitutive seule, sans association progestative puisque ces sujets ne peuvent avoir de règles du fait de l'absence d'utérus.

2 - Dans la forme incomplète :

Il sera important, dans cette forme, de faire le diagnostic au stade prépubère.

En effet, la gonadectomie là doit être effectuée avant la puberté du fait du risque de virilisation obtenu par les androgènes secrètés.

L'oestrogénothérapie substitutive qui soude les cartilages de conjugaison sera retardée le plus longtemps possible pour permettre une croissance staturale satisfaisante.

Le deuxième volet de l'attitude thérapeutique est celui de la création, si besoin est, d'un néo-vagin. Parmi les différentes méthodes utilisées, on préfère actuellement le simple clivage vésico-rectal (GUTZU - 58) avec ou sans greffe épidermique.

Ce néo-vagin devra devenir immédiatement fonctionnel pour que le résultat obtenu soit bon.

O B S E R V A T I O N

L'enfant N... Valérie, née le 29 MARS 1973, est adressée à la CLINIQUE MEDICALE INFANTILE du C.H.R. de DIJON, à 48 Heures de vie, pour ambiguité sexuelle.

ANTECEDENTS :

C'est la première enfant d'un jeune couple (Père : 23 ans - Mère : 19 ans) née au terme de 9 mois d'une grossesse sans problème, par accouchement spontané, en présentation céphalique.

- Poids de Naissance : 3 800 grammes
- Taille : 51 cm
- P.C. : 36 cm

EXAMEN CLINIQUE :

Il s'agit d'un nouveau-né eutrophique, dont l'état général est très satisfaisant.

L'examen somatique est normal, hormis l'examen des organes génitaux externes.

Il existe, à ce niveau :

- Une hypertrophie des grandes lèvres qui ont l'aspect vaguement scrotal contenant chacune une tuméfaction ayant le volume et la consistance de gonades.
- Le clitoris est discrètement hypertrophié.
- Les petites lèvres limitent un orifice vaginal étroit.

Le diagnostic de Pseudo-hermaphrodisme masculin est aussitôt évoqué avec orientation d'emblée vers celui de syndrome de testicule féminisant.

D A T E S	3 AVRIL 1973	4 AVRIL 1973	16 AVRIL 1973
DIURESE (ml)	80	21	45
CREATINURIE (g/24 H)		0,02	0,02
17 OXOSTEROIDES N.= 0,45 (mg/24 H)		0,10	0,04
17 HYDROXYSTEROIDES N.= 0,10 0,5 (mg/24 H)		0,11	0,18
OESTROGENES N.= 5 µg (µg/24 H)	3		0,60

TABLEAU VI

L'examen cyto-génétique (Dr. C. TURC) fait en urgence, confirme cette hypothèse :

- Il y a une absence de corpuscule chromatinien sur 400 cellules étudiées sur un frottis buccal.

- Le caryotype réalisé à partir de lymphocytes du sang périphérique montre sur 31 cellules comptées, 29 cellules complètes de formule : 46 XY

  L'enfant est déclarée, malgré ce caryotype et volontairement, de sexe féminin.

Le diagnostic ainsi établi, des investigations complémentaires sont mises en route :

Dans un premier temps,

- Une urographie intra-veineuse est pratiquée (Pr MABILLE), qui est normale.

- Un bilan de l'excrétion urinaire des stéroïdes et des oestrogènes s'avère normal (Pr P. PADIEU) - TABLEAU VI

Puis, Valérie est convoquée en hospitalisation le 5 JUIN 1973, soit à l'âge de 2 mois, pour exploration testiculaire fonctionnelle et examens radiologiques.

Le développement staturo-pondéral et psycho-moteur est alors tout à fait normal.

H G C

	8. 6. 73	15. 6. 73	23. 6. 73
TESTOSTERONE PLASMATIQUE en ng/100 ml	78	$\simeq$ 400	$\gg$ 400
TESTOSTERONE URINAIRE en µg/24 H	3 µg	0,8 µg	3 µg
DIURESE	130 ml	100 ml	170 ml

TABLEAU VII

Taux normal moyen de testosterone plasmatique

- garçon de 3 mois : 87,5 ng/100 ml
- fille de 3 mois : 6,7 ng/100 ml

Testostérone urinaire du garçon prépubère = 0,4 → 3,2 µg/24 H.

Une épreuve de stimulation par les gonadotrophines chorioniques est d'abord réalisée, selon le protocole suivant (J. BERTRAND) :

- On pratique initialement, un dosage de testostérone plasmatique et urinaire (Pr P. PADIEU).

- Puis, une administration de gonadotrophines chorioniques est faite par voie intra-musculaire à raison de 7 injections de 1 500 U., étalées sur 15 jours (un jour sur deux), avec dosage de la testostérone urinaire et plasmatique après la 3ème injection, puis, à la fin du traitement, soit après la 7ème injection (résultats : TABLEAU VII).

Au cours de cette épreuve, on n'observe aucune modification des organes génitaux externes. La prise de poids est de 21,5 g/jour.

Le taux de la testostérone plasmatique s'élève normalement au cours de l'épreuve (mais il faut noter une insuffisance de technique qui ne permet pas de dépasser un certain seuil, rendant impossible la connaissance du taux maximum atteint, qui devrait être 10 fois plus élevé que le taux de base).

Ceci semble donc prouver que les testicules de Valérie ont une fonction normale et répondent bien à une stimulation.

Au cours de la même hospitalisation, est réalisée :

UNE GENITOGRAPHIE (PR. MABILLE J.P.)

"Il est impossible d'introduire une sonde dans le conduit vaginal, car soit la sonde bute rapidement et le produit reflue, soit la sonde entre dans la vessie.

De ce fait, les clichés pratiqués, montrent une cystographie et non pas une opacification des voies génitales basses. C'est un argument indirect et non définitif en faveur d'un cul de sac vaginal très court".

L'enfant est à nouveau hospitalisée en SEPTEMBRE 1973, soit à l'âge de 6 mois (âge choisi intentionnellement en raison des variations de secrètion de la testostérone par le testicule du nourrisson mâle dans les 6 premiers mois de la vie (FOREST - 40), pour compléter le bilan, et, en particulier, réaliser une étude de la sensibilité des récepteurs périphériques à la testostérone.

L'enfant va bien. Son éveil psycho-moteur est très satisfaisant, de même que sa croissance staturo-pondérale :

- Poids : 8,100 KGS (+0,66 DS)
- Taille : 68,5 cm (+ 0,90 DS)
- P.C. : 43,5 cm
- S.C. : 0,37 m2

L'âge osseux correspond à l'âge réel.

L'EPREUVE est réalisée selon le Protocole proposé par JEUNE et DAVID.

= Les urines sont recueillies pendant 7 jours.

= Puis, on administre à l'enfant de l'HALLOTESTIN, à la dose de 15 mg/M2/Jour (5,55 mg/24 heures), soit un comprimé de 2 mg trois fois par jour, pendant 10 jours. Ceci s'accompagnant d'un recueil quotidien des urines pour un bilan azoté urinaire (PR. A. ESCOUSSE).

L'apport alimentaire azoté ne fut pas contrôlé mais l'enfant bénéficiait d'un régime alimentaire normal soit une ration apportant 5 à 6 g de protides / KG/ Jour.

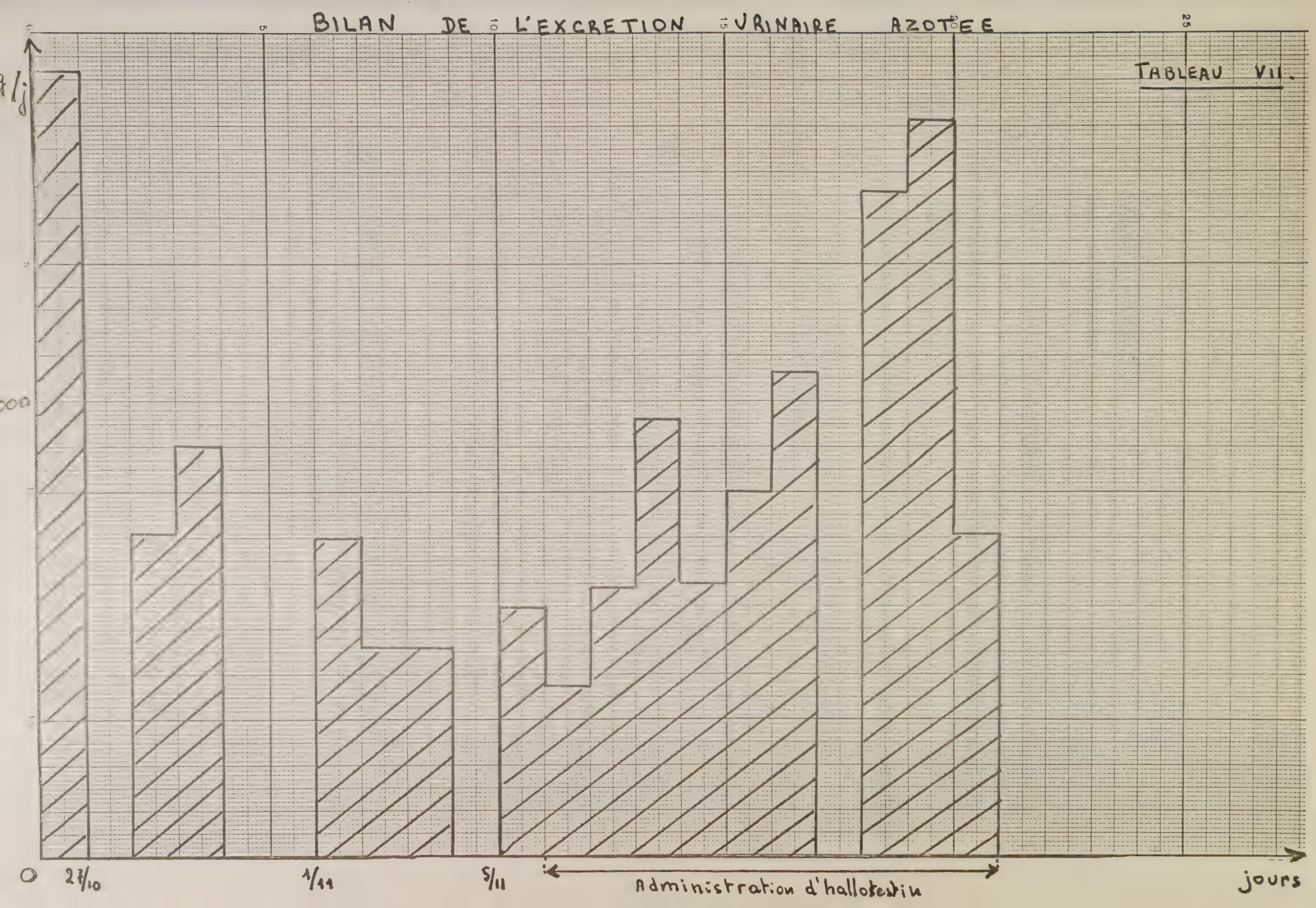
RESULTATS.

1 - Sur la courbe pondérale :

Le poids passe de 8 320 grammes à 8 640 grammes, soit une prise de poids de 320 grammes en 12 jours (prise moyenne quotidienne de 26 grammes soit normale).

2 - Sur les Organes Génitaux Externes :

Pas de modification patente, si ce n'est une hypertrophie clitoridienne un peu marquée, des grandes lèvres qui paraissent un peu scrotales.


BILAN DE L'EXCRETION URINAIRE AZOTEE
TABLEAU VII.
g/lj
5
10
15
25
5
000
1
1/2
0
27/10
1/11
5/11
Administration d'hallostestin
jours

3 - Sur le bilan azoté :

(Pr. A. ESCOUSSE).

"L'utilisation de l'androgène n'entraine,chez ce sujet, aucune diminution de l'élimination azotée : dans la deuxième partie du traitement, il paraît même se manifester une accentuation de cette élimination.

Plusieurs constatations sont à faire, à l'issue de cette exploration :

a) L'interprétation est gênée par l'existence de problèmes évidents de prélèvement.

b) Il serait sans doute indispensable d'affiner la recherche par mesure, non seulement de l'azote total, mais

- de l'azote uréique,
- de l'azote aminé,
- d'autres éléments caractéristiques de l'anabolisme protéique (Potassium).

c) L'exploration doit être poursuivie à l'issue de la mise en oeuvre du produit, pendant au moins une semaine."

Cette épreuve a donc une valeur significative et nous permet d'affirmer qu'il existe chez Valérie, une insensibilité des récepteurs périphériques aux androgènes.

Au cours de cette hospitalisation, est proposée et réalisée, dans un but psychologique, une cure de la hernie avec réintégration des gonades.

Cette intervention est pratiquée par le PR. Agrégé J.-M. AUTISSIER, le 18 OCTOBRE 1973.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE.

1 - Abord inguinal droit de la gonade droite, qui est trouvée sans difficulté dans les grandes lèvres.
Elle est d'un volume important, bien vascularisée et présente un pédicule de qualité.
On la fixe au-dessus de l'orifice inguinal externe, à la paroi, par un point en X.

Fermeture plan par plan.

2 - Abord inguinal gauche :
Les temps opératoires sont rigoureusement semblables.

La gonade gauche est également d'un volume important, bien vascularisée.
Elle est fixée également sans difficulté à la paroi de l'abdomen, juste au-dessus de l'orifice inguinal externe.

Fermeture plan par plan.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE des gonades est réalisé par le PR. MICHIELS R.

"La biopsie a porté sur un testicule constitué par des tubes séminifères peu modifiés.
Ces tubes possèdent un revêtement sertolien bien développé et sont munis d'une lignée germinale faite de nombreuses spermatogonies situées au contact de la membrane basale.
L'interstitium légèrement oedèmatié contient quelques cellules de LEYDIG quiescentes.
En somme, l'aspect histologique est celui d'un testicule immature normal pour l'âge de l'enfant."

Une enquête familiale est réalisée dans le cadre d'une consultation de GENETIQUE (DR. A. NIVELON-CHEVALLIER).

Elle ne permet de retrouver aucun membre de la famille pouvant être suspect de porter la tare ou de la transmettre.

La tante et les grandes tantes maternelles de Valérie sont toutes réglées normalement. Ces dernières ont toutes eu des enfants à l'exception d'une seule qui n'est pas mariée.

La mère de Valérie a été réglée normalement et sa pilosité est normale.

Tous les membres féminins de la famille (maternelle mais également paternelle pour ne pas culpabiliser la mère) ont été investiguées et ont tous une chromatine sexuelle positive.

Donc, il s'agit pour Valérie d'une mutation fraiche probable.

Valérie est depuis cette date, suivie régulièrement en consultation.

Le développement psycho-moteur se déroule tout à fait normalement (station assise vers 7 mois et marche acquise à 10 mois $\frac{1}{2}$) et la croissance staturo-pondérale est normale, se situant dans le canal de + 1 D.S.

Le clitoris est toujours légèrement hypertrophié, sans accentuation de cette hypertrophie.

Un contrôle de l'âge osseux fait à l'âge de 24 mois donne un résultat de 9,35 U.M.O., soit un âge osseux de 19 mois.

Un dosage de la testostérone plasmatique pratiqué à 24 mois, montre un taux de 12 ng pour 100 ml, soit un taux de garçon prépubère normal (7,6 ng $\pm$ 5,9).

Un examen desdermatoglyphes (Dr. A. NIVELON-CHEVALLIER) fait à la même époque met en évidence un tri-radius axial en t" des 2 côtés, avec horizontalité digitale.

C O M M E N T A I R E S

Cette observation appelle plusieurs points de discussion.

Il s'agit, sans conteste (preuve clinique, génétique, biologique et histologique) d'un syndrome de Morris.

Cependant, il nous faut faire quelques réserves sur l'existence d'une forme complète :

- Il existe, en effet, une discrète hypertrophie clitoridienne qui n'est habituellement pas constatée dans les formes complètes.

- Au cours de l'épreuve destinée à tester la sensibilité aux androgènes, on constate cliniquement une légère modification du clitoris, mais biologiquement, l'absence de rétention urinaire azotée.

Mais ne peut-on interpréter l'ascension observée en fin d'examen comme un rebond, comme on peut en voir lors d'insensibilité partielle aux androgènes ?

Au total, il nous paraît intéressant, mais surtout nécessaire, de suivre régulièrement cette fillette, et de lui proposer, avant que ne s'installe la période pubertaire, la réalisation d'un nouveau bilan pour juger d'une insensibilité totale où non aux androgènes. En effet, la décision thérapeutique de la date de la castration, pré ou post-pubère, en dépend.

C O N C L U S I O N S

A propos d'un cas de syndrome de MORRIS découvert chez un enfant dès la naissance, nous avons essayé d'envisager les différents problèmes concernant cette affection familiale. Atteignant des sujets de sexe génétique et gonadique, masculin, elle leur confère un morphotype féminin, une orientation psycho-sexuelle féminine, un développement des caractères sexuels secondaires féminins à l'exclusion de la pilosité qui reste absente.

Transmis par les femmes, le syndrome du testicule féminisant n'a pas vu encore son mode de transmission élucidé, que celui-ci se fasse par un gène récessif lié à l'X (notons la découverte récente d'un syndrome identique chez la souris transmis par un gène lié à l'X) ou par un gène autosomique dominant limité au sexe masculin.

Les testicules de ces individus ont une fonction normale, ce qui leur permet de secrèter androgènes et oestrogènes.

La féminisation observée malgré cette activité gonadique satisfaisante, est considérée actuellement comme la conséquence d'une insensibilité des organes cibles aux androgènes. Nombreuses hypothèses pathogéniques ont fait jour ces dernières années pour tenter d'expliquer ce phénomène.

La plus récente, étayée par des preuves expérimentales chez les rongeurs (chez lesquels a été décrit un syndrome analogue à celui de l'homme) met en cause un déficit au niveau des récepteurs intra-cellulaires des androgènes.

La constatation d'un syndrome du testicule féminisant doit entrainer un certain nombre d'actions à visée thérapeutique, que ce soit la dissimulation de la nature de l'affection aux malades, la décision de castration bilatérale après la puberté du fait du risque de transformation maligne, l'hormonothérapie substitutive par les oestrogènes.

Bien individualisé, sur le plan clinique, le syndrome de MORRIS garde encore bien des mystères tant par son mode de transmission que sa pathogénie.

LE PRESIDENT DE THESE

M. ALISON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
DIJON, le : 7 OCTOBRE 1975
LE DOYEN : J.-B. BOUHEY

B I B L I O G R A P H I E

1. ASPILLAGA M.J., NEU R.L., GARDNER L.I.
Ghromosomal endoreduplication in a case of testicular feminization.
LANCET. 1964, 1 , 937.

2. ATTARDI B., OHNO S.
Cytosol androgen receptor from Kidney of normal and testicular feminizing mice.
CELL. 1974, 2, 4, 205-212.

3. ATWELL J.D.
Inguinal herniae and the testicular feminization syndrom in infancy and childhood ; case report and review of literature.
BRIT. J. SURG. 1962, 49, 367-371.

4. AUBERT L., ARRAYA H., MERCIER M., CLAIR O.
Féminisation testiculaire et daltonisme.
PRESSE MED. 1967, IV, 75, 2311-2314.

5. BARDIN C.W., BULLOCK L.P.
Testicular feminization : studies of the molecular basis of a genetic defect.
J. INVEST. DERMATOL. 1974, 63, 75-84.

6. BARNO A.
Testicular feminization syndrom in male pseudohermaphrodites.
AM. J. OBST. GYNEC. 1962, 84, 6, 710-718.

7. BASILE F.
La sindrome di femminilizzazione testicolare.
MINERVA GINECOL. 1973, 25, 4, 187-191.

8. BAULIEU E.E.
Données récentes sur le mécanisme d'action des hormones sexuelles stéroïdes.
PRESSE MED. 1970, 78, 26, 1177-1178.

9. BLATTNER R.J.
Testicular feminization and colour blindness.
J. OF PED. 56, 3, 425-427.

10. BOCZKOWSKI K.
Genetical studies in testicular feminization syndrom.
J. MED. GENET. 1968, 5, 181-188.

11. BORGHI R., PACI P., TARCHIANI G., ZURLI A.
Syndrome du testicule féminisant.
REV. FRANC. ENDOCRINOL. CLIN. 1968, 9, 6, 477-488.

12. BOTELLA-LLUSIA J., NOGALES F.
Uber das syndrom des pseudohermaphroditismus masculinus mit totale feminisierung.
ARCH. F. GYNÄK. 1953, 182, 675-685.

13. BOTELLA-LLUSIA J., CLAVERO-NUNEZ J.A., NOGALES F.
Un caso de feminizacion testicular con cariotipo XXXY.
ACTA GINECOL. MADRID. 1964, 15, 7, 389-396.

14. BRODEHL J.
Un cas de testicule féminisant avec un chromosome grand Y.
ARCH. FR. DE PED. 1964, 21, 1, 145.

15. BULLOCK L.P., BARDIN C.W.
Androgen receptors in testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 1972, 35, 6, 935-937.

16. BUCHOLZ R., NOCKE L., NOCKE W.
Uber die Ausscheidung von keimdrüssen steroïden, neben meren rinden steroïden und hypophysäre Gonadotropinen bei "testiculärer Feminisierung".
ARCH. GYNÄK. 1963, 198, 412-420.

17. CAPOTORTI L., BERGAMI F.
Diagnosi in eta pediatrica della sindrome del testiculo femminilizzante.
MINERVA. PED. 1965, 17, 11, 660-662.

18. CASTANEDA E., PEREZ A.F., GUILLEN, PEREZ-PALACIOS G., RAMIRES ROBLES, GUAL.
Metabolic studies in a patient with testicular feminization syndrom.
AMER. J. OBST. GYN. 1971, 10, 7, 1002-1007.

19. CASTEL Y., NOUAILLE Y., BALOUET G., LEROY J.P., THEAU D., TOUDIC L.
Le syndrome de féminisation testiculaire.
A propos de 2 observations personnelles.
ANN. PED. 1973, 20, 2, 167-176.

20. CHARREAU E., VILLEE C.A.
Steroïd metabolic pathways in feminizing testicular tissue.
J. CLIN. ENDOCR. 1968, 28, 12, 1741 - 1746.

21. CHU E., GRUMBACH M., MORISHIMA A.
Karyotypic analysis of a male pseudohermaphrodite with the syndrom of feminizing testes.
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 1960, 20, 10, 1608-1613.

22. CORNET L., GOURILLON H., LICHTENBERGER R.P.
Testicule féminisant.
Etude d'une observation de "3 soeurs".
PRESSE MED. 1963, 71, 44, 2099-2101.

23. CRAPANNE J.B.
Contribution à l'étude du syndrome de féminisation testiculaire.
THESE MED. LYON. 1974 - N° 67.

24. CRAWFORD J.D., ADAMS R.D., KLIMAN B., FEDERMAN D.D., ULFELDER H.S., HOLMES L.B.
Syndroms of testicular feminization.
CLIN. PEDIAT. 1970, 9, 3, 165-178.

25. CSABA I., NAGY P., SZABO I.
Incomplett testicularis feminisatio.
ARV. HETIL. 1973, 114, 503-505.

26. DADOUNE J.P., ABELANE T.R., DELARUE J.
A propos de l'étude ultra-structurale des cellules de LEYDIG du testicule d'un pseudo-hermaphrodisme masculin et d'un adénome leydigien.
ANN. ANAT. PATH. 1966, 11, 369-384.

27. DAMJANOV I., BUNAREVIC A., DROBNJAK P., GRIZELJ V.
LEYDIG Cell hyperplasia in testicular feminization syndrom.
LANCET. 1971, 1, 708.

28. DAVID R.R., WIENER M., ROSS L. et LANDAU R.L.
Steroid metabolism in testicular feminization.
J. CLIN. ENDOC. 1965, 25, 1393.

29. DAVID L.
Etude du pseudo-hermaphrodisme mâle chez l'enfant et l'adolescent.
THESE MED. LYON. 1970.

30. DAVID L., FRANCOIS R.
Conceptions actuelles de la différenciation sexuelle.
PEDIATRIE. 1972, 27, 813-830.

31. DE LUCA L.A., ALVES LIMA FILHO O., MARTINS S.F.
A male pseudo-hermaphrodite.
REV. BRAS. DE PESQUISAS. MED. E. BIOL. 1971, 4, 1-2, 67-74.

32. DE LA HARPE.
Die estrogeen produserende testes sindroom.
STH. AFR. MED. J. 1959, 33, 751-754.

33. DESHPANDE N., WANG D.Y., BULBROOK R.D., Mc MILLAN M.
Hormones studies increase in cases of testicular feminization.
STEROIDS. 1965, 6, 437.

34. DEWHURST C.J.
The XY female child.
ARCH. DIS. CHILDH. 1970, 45, 242, 595-599.

35. DEWHURST C.J.
Gynaecologie surgery in childhood and adolescence.
INT. J. GYNAEC. OBSTETR. 1970, 8, 31, 476-479.

36. DORFMAN R.I., SHARMA D.C., SOUTHREN A.L., GABRILOUE J.L.
Biosynthesis of steroidsin various tissues related to feminizing syndrom.
CANCER RES. 1965, 25, 1127.

37. EUSTRATIADES J.L.
Le testicule féminisant : à propos d'une observation familiale.
THESE MED. CAEN. 1972 - N° 86.

38. FAULDS J.S., LENNOX B.
LEYDIG Cell hyperplasia in testicular feminization.
LANCET. 1971, 1, 344-345.

39. FERGUSON-SMITH M.A.
Testes and intersexuality in "Paediatric endocrinology".
D. HUBBLE (Edit.)
BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATION. OXFORD. 1969, 430-434.

40. FOREST M.G., CATHIARD A.M., BERTRAND J.
Evidence of testicular activity in early infancy.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1973, 37, 148.

41. FORSBERG J.G., HALL B., RYDEN A.
A case of testicular feminization with chromosom mosaiCism.
ACTA OBST. GYNEC. SCAND. 1965, 44, 491-499.

42. FRENCH F.S., VANWYK J.J., BAGGETT B., EASTERLING W.E., TALBERT L.M., JOHNSTON F.R., FORCHIELLI E., DEY A.C.
Further evidence of a target organ defect in the syndrom of testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. 1966, 26, 493-503.

43. FRENCH F.S., SPOONER I., BAGGETT B.
Metabolism of 17-Hydroxyprogesterone in testicular tissue from a patient with the syndrom of testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. 1967, 27, 437-439.

44. GABOS P.
Testicular feminization.
Hormonal evaluation report of a case.
OBSTET. GYNEC. (NY). 1970, 36, 5, 713-719.

45. GEHRING U., TOMKINS G.M.
Characterization of a hormon receptor defect in the androgen insensivity mutant.
CELL. 1974, 3, 59-64.

46. GERMAN J., SIMPSON J.L., MORILLO-CUCCI G.M., PASSARGE E., DE MAYO A.
Testicular feminization and inguinal hernia.
LANCET. 1973, 1, 891.

47. GERMAN J., VESELL M.
Testicular feminization in monozygotic twins with 47 chromosoms (XXY).
ANN. GEN. 1966, 9, 1, 5-8.

48. GHNASSIA J.P.
Le testicule féminisant.
THESE MED. PARIS. 1966, N° 906.

49. GHNASSIA J.P., DRAY F., MOWZOWICZ J., SEBAOUN J., DELZANT G., THERVET F., GILBERT-DREYFUS.
L'exploration de la fonction leydigienne du testicule féminisant.
ANN. ENDOCR. 1967, 28, 368-374.

50. GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., DRAY F., GHNASSIA J.P.
Réflexions sur le testicule féminisant.
GAZ. HOP. PARIS. 1967, 139, 16, 885-889.

51. GILG P.
Contribution à l'étude du testicule féminisant.
THESE. MED. ROUEN. 1970 - N° 111.

52. GIROD C.
Les anti-androgènes.
CAH. MED. 1975, 1, 41-43.

53. GOLDENBERG M., DURANDO C., MÜLLER F.E., REMOLAR J.M., DRAGO J.C., RAFFAELE H.
Intersexo por testiculo feminizante.
PREN. MED. ARGENT. 1963, 50, 2284-2290.

54. GOLDSTEIN J.L., WILSON J.D.
Studies on the pathogenesis of the pseudo-hermaphroditism in the mouse with testicular feminization.
J. CLIN. INVEST. 1972, 51, 1647-1658.

55. GORDON D.L., KROMPTIC E., ZELINGER B.B., ROSENBLUM L.E.
Sex chromosom mosaicism in the testicular feminization syndrom.

56. GORDON G.B., MILLER L.R., BENSCH K.G.
Electron microscopiq observations of the gonad in the testicular feminizing syndrom.
LAB. INVEST. 1964, 13, 152.

57. GRIFFITHS K., GRANT J.K., WHYTE W.G.
Steroid biosynthesis in vitro by cryptorchid testes from a case of testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1963, 23, 1044-1055.

58. GUTZU E., LAUSCH L., BENE M.
Le syndrome du testicule féminisant et ses aspects chirurgicaux.
ANN. CHIR. 1967, 21, 1323-1330.

59. HAUSER G.A.
Testicular feminization in "Intersexuality".
ACADEMIC PRESS. LONDRES. 1963, 255-276.

60. HEINRICKS W.L., KARSZNIA R., WYSS R., HERRMANN W.L.,
Testicular feminization : an apparent enzym defect.
CLIN. RES. 1969, 17, 143.

61. HENRION R.
Le syndrome du testicule féminisant.
GYN. OBST. 1963, 62, 4, 505-534.

62. HOLMBERG L.
Genetic studies in a family with testicular feminization, haemophilia A and colour blindness.
CLINICAL GENETICS. 1972, 3, 4, 253-257.

63. HOWARD L., JUDD.
Androgen and gonadotropin dynamiscism in testicular feminization syndrom.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1972, 34, 1, 229-234.

64. ILYA F., MAISNER L., COPENHAUER E.H.
Testicular feminization syndrom.
Report of 4 cases.
OBSTET. GYNEC. 1965, 25, 451-456.

65. INHORN S.L.
In "Endocrine Pathology".
ED. J.M.B. BLOODWORTH BALTIMORE. 1968.

66. JONESCU B., STRIHAN Pinca, OPROIU A., SIMIONESCU N. et MAXIMILIAN C.
Testicule féminisant avec androgénisation pubertaire.
ANN. ENDOCR. 1967, 28, 2, 189-198.

67. JACOBS P.A., BAIKIE A.G., COURTBROWN W.M., FORREST H., ROY J.R., STEWART J.J.S., LENNOX B.
Chromosomal sex in the syndrom of testicular feminization.
LANCET. 1959, 1, 591-592.

68. JAGIELLO G., ATWELL J.D.
Prevalence of testicular feminization.
LANCET. 1962, 1, 329.

69. JEFFCOATE S.L., BROOKS R.V., PRUNTY F.T.G.
Secretion of androgens and oestrogens in testicular feminization : studies in vivo and in vitro in two cases.
BRIT. MED. J. 1968, 1, 208-210.

70. JENKINS J.S., ASH S.
The metabolism of testostérone by skin in normal subjects and in testicular feminization.
J. ENDOCR. 1971, 49, 515-520.

71. JEUNE M., DAVID L.
Le pseudo-hermaphrodisme masculin.
A propos de 33 observations.
PEDIATRIE. 1972, 27 - 8, 891-912.

72. JOSSO N., FREZAL J., LAMY M.
Aspects génétiques du pseudo-hermaphrodisme masculin.
ANN. GENET. 1966, 9, 4, 176-181.

73. JOST A.
A new look at the mechanism controlling sex differenciation in mammals.
JOHNS HOPK. MED. J. 1972, 130, 38-53.

74. JOUAHRI A.
Contribution à l'étude du testicule féminisant.
THESE MED. PARIS. 1971, N° 13.

75. KAPLAN S.A., SNYDER W.H. Jr, LITTLE S.
Inguinal Hernias in females and the testicular feminization syndrom.
AMER. J. DIS. CHILD. 1969, 117, 243-251.

76. KARSZNIA R., WYSS R.H., HEINRICHS W.L., HERMANN W.L.
Testicular feminization : an apparent enzym defect.
GYNAECOLOGIA. 1969, 167, 197-204.

77. KERBER I.J.
Aspectrum of XY phenotypic females.
ST. MED. J. 1970, 63, 6, 623-628.

78. KESSLER A.
Uber total testikuläre feminisierung.
GEBURTSH FRAUENHEILK. 1959, 13, 31-37.

79. KÖNIG P.A.
Genetische endokrinologische und psychosexuel problem bei testikulärer feminisierung.
GEBURTSH FRAUENHEILK. 1960, 20, 166-180.

80. KOTOVAG A., YURIEV N.P.
Clinical and morphological aspects of the testicular feminization syndrom.
PROBL. ENDOKR. 1971, 17, 1, 13-18.

81. LAURENT J.L., CZYBA J.C., GIROD C.
Développement embryologique des appareils génitaux.
CAH. MED. LYON. 1972, 48, 4387-4870.
1973, 49, 153-263.

82. LEDERMAIR D., DELUCCA A.
Inkomplett testikuläre feminisierung.
GYNAECOLOGIA. 1968, 138, 49-54.

83. LEGUEULT L.C.
Etude génétique de 4 cas de testicule féminisant au sein d'une fratrie comportant 4 sujets dyschromates.
ANN. GENET. 1972, 15, 4, 219-223.

84. LEGUEULT L.C.
Méthodologie en génétique humaine.
A propos d'une famille de testicule féminisant et d'un allotype de l'albumine.
THESE. MED. ROUEN. 1971 - N° 120.

85. LENNOX B.
Chromosome counts in testicular feminization in "Human chromosomal abnormalitis".
LONDON STAPPLES PRESS. 1961, 54.

86. LORAS B., OLLAGNON C., BERTRAND J.
Dosage de la testostérone urinaire chez le garçon normal durant la seconde enfance et au cours de la puberté. Action de la gonadotrophine chorionique.
PEDIATRIE. 1966, 21, 4, 455-460.

87. LYON M.F., HAWKES S.G.
X linked gene for testicular feminization in the mouse.
NATURE. 1970, 227, 1217-1219.

88. MASICA D.N., MONEY J., EHRHARDT A., LEWIS V.G.
Fetal sex hormones and cognitive patterns studies in the testicular feminizing syndrom of androgen insensivity.
JOHNS HOPK. MED. J. 1969, 124, 34-43.

89. MAUVAIS-JARVIS P.
Evolution dans la conception de récepteur androgénique.
PRESSE MED. 1969, 77, 32, 1128.

90. MAUVAIS-JARVIS P. et BERCOVICI J.P.
Le syndrome de féminisation testiculaire.
Essai d'interprétation physio-pathologique.
ANN. MED. INT. 1969, 120, 12, 817-826.

91. MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P., GAUTHIER F.
In vivo studies on testosterone metabolism by skin of normal males and patients with the syndrom of testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. 1969, 29, 417-421.

92. MAUVAIS-JARVIS P.
Mécanisme d'action des hormones mâles.
(Implications pathologiques et traitement).
PATH. BIOL. 1971, 19, 20, 893-902.

93. MAUVAIS-JARVIS P., CREPY O., BERCOVICI J.P.
Further studies on the pathophysiology of testicular feminization syndrom.
J. CLIN. ENDOCR. 1971, 32, 568-571.

94. METCALF W., DARGAN E.L., SUWANRAKS C., OHIN A.
A quantitative expression for nitrogen retention with anabolic steroids.
METABOLISM. 1963, 12, 910-923.

95. MILCOU S.M., SERBAN A.I.M.D., JONESCO B., SIMIONESCO N., CIOEIRDIA C., TACHE A., DUMITRACHE C., MAXIMILIAN C.
Testicule féminisant avec ambosexualisation pubertaire et mosaïque 46 XY / 47 XXY.
ANN. ENDOCR. 1972, 33, 6, 607-621.

96. MIROUZE J., PAGES A., EMBERGER J.M., JAFFIOL C., BERNARD R.
Syndrome de testicule féminisant avec anomalie autosomique 13-15, utérus et hémorragie mensuelle thérapeutique.
ANN. ENDOCR. 1964, 25, 5, 558-562.

97. MORRIS J.M.L.
The syndrom of testicular feminization in male pseudohermaphrodites.
AM. J. OBST. GYNECOL. 1953, 65, 6, 1192-1211.

98. MORRIS J.M.L., MAHESH V.B.
Further observations on the syndrom "testicular feminization"
AM. J. OBST. GYNECOL. 1963, 87, 731-748.

99. MULLER P., LEVY G., VANDERVELLEN R., KELLER B.
A propos d'un cas particulier de testicule féminisant.
ANN. ENDOCR. 1967, 28, 4, 501-505.

100. NAFTOLIN F., RYAN K.J., PETRO Z.
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 1971, 33, 377.

101. NETTER A., LUMBROSO P., YANEVA H., BELAICH J.
Le testicule féminisant.
ANN. ENDOCR. 1958, 19, 994-1014.

102. NILSSON I.M., BERGMANS, REITALU J., WALDENSTROM J.
Haemophilia A in a "girl" with male sex chromatin pattern.
LANCET. 1959, 2, 264-266.

103. NORTHCUTT R.C., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
An explanation forthe target organ unresponsiveness to testosterone in the testicular feminization syndrom.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1969, 29, 422-425.

104. O'CONNEL M., RAMSEY H., WHANG-PENG J., WIERNIK P.
Testicular feminization syndrom in three sibs : emphasis on gonadal neoplasia.
AMER. J. MED. SCI. 1973, 265, 4, 321-333.

105. OHNO S., LYON M.F.
X linked testicular feminization in the mouse as a non-inducible regulatory mutation of the JACOB-MONOD type.
CLIN. GENET. 1970, 1, 121-127.

106. OLES H.
Ein klinischer bertrag zum problem des hermaphroditimus masculinus mit totale Feminisierung.
ZBL. F. GYNÄKOL. 1958, 80, 1877-1882.

107. O'LEARY J.A.
Comparative studies of the gonad in testicular feminization and cryptorchidism.
FERT. STERIL. 1965, 16, 6, 813-819.

108. OPITZ J.M.
Feminising testes syndrome.
LANCET. 1971, 1, 1038-1039.

109. OVERZIER C.
Die differential diagnose der chromatin négative Intersexe, spexiell über das Problem der Unterscheidung des Syndroms der testiculären Feminisierung von männlichen Pseudohermaphroditisms im Kindesalter.
MINERVA. PEDIAT. 1965, 17, 11, 619-620.

110. PARADISO M., BONFIRRARO C.
A proposito di un caso di stato intersessuale riconosciuto nascita.
REV. CLIN. PED. 1968, 81, 353-360.

111. PENA J., RIVERA J.M.
Sindrome de testiculo feminizante (con cariotipo XY) y quiste epidermoide epididimario en paciente de cuatro meses de edad.
REV. CLIN. ESPAÑ. 1964, 20.

112. PEREZ-PALACIOS G., LAMONT K.G., PEREZ A.E., JAFFE R.B., PIERCE G.B.
De novo formation and metabolism of steroid hormones in feminizing testes.
J. CLIN. ENDOC. METAB. 1969, 29, 6, 786-800.

113. PEREZ-PALACIOS G., JAFFE R.B.
The syndrom of testicular feminization.
PEDIATR. CLIN. NORTH. AMERICA. 1972, 19, 3, 653-667.

114. PERGAMENT E., HEIMLER A., SHAH P.
Testicular feminization and inguinal hernia.
LANCET. 1973, 2, 740-741.

115. PHILIP J., SELE V.
Testicular feminization.
ACTA. ENDOCR. 1965, 48, 297-312.

116. PION R.
La féminisation testiculaire.
CONCOURS MEDICAL. 1967, 89, 15, 1931-1935.

117. POLANI P.E.
Hormonal and clinical aspects of hermaphroditism and the testicular feminizing syndrom in man.
PHIL. TRANS. ROY. SOC. HAND. 1970, 259, 187-206.

118. PUCK T.T., ROBINSON A., TIJO J.H.
Familial primary amenorrhea due to testicular feminization : a human gene affecting sex differentiation.
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1960, 103, 192-196.

119. PRADER A.
Gonadendysgenesie und testikuläre Feminisierung.
SCHWEITZ. MED. WSCHR. 1952, 12, 278-285.

120. PUJOL-AMAT P.
Testicular feminizing syndrom and pure gonadal dysgenesis : report of cases and "in vitro" studies with testishomogenate.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1969, 58, 668.

121. QUEHEN P.F.
Testicule féminisant.
A propos d'un cas familial.
THESE MED. AMIENS. 1975 - N° 50.

122. RAMON-GUERRA A.U., TAIBO-CANALE W., MATTEO A.L.
Sindromo de femineizacion testicular en una niña de 7 anõs.
ARCH. PEDIAT. URUG. 1967, 38, 607-610.

123. RAITI S.
Testicular feminization syndrom.
BRIT. J. HOSPI. MED. 1970, 3, 728-730.

124. RASURE A., QUARTINO.
Pseudoermafroditismo maschile e sindrome di MORRIS.
MINERVA PED. 1967, 19, 29, 1360-1362.

125. RIMOIN D.L., SCHIMKE R.N.
Incomplete testicular feminization in "Genetic disorders of the endocrine glands".
ED. SAINT LOUIS. 1971, 300-301.

126. RIVAROLA M.A., SAEZ J., MEYER W.J., KENNEDY F.M., MIGEON C.J.
Studies of androgens in the syndrom of male pseudohermaphroditism with testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1967, 27, 3, 371-377.

127. ROBERT L.
The role of cytogeniticist in the team approach to primary amenorrhea.
STH. MED. J. 1970, 63, 6, 628-633.

128. ROLANDI E., CARLEVARO C., INDIVERI F., POLLERI A.
Studio clinico ed endocrinologico di un caso di syndrome di MORRIS reperto accidentale di un cromosoma Yq +
FOLIA ENDOCRIN. 1974, 27, 4, 401-421.

129. ROSENFIELD R.L., LAWRENCE AM., LIAO S.
Androgens and androgen responsiveness in the feminizing testes syndrom.
Comparaison of complete and incomplete form.
J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 1971, 32, 5, 625-632.

130. ROY C.
Le syndrome de testicule féminisant.
J.P.P. 1970, 241-256.

131. SAEZ J.M., BERTRAND J.
Studies on testicular function in children : plasma concentrations of testosterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate before and after stimulation with human chorionic gonadotrophin.
STEROIDS. 1968, 12, 749-759.

132. SAEZ J.M., RAVEAU J., BERTRAND J.
Testicular fuction in normal children and in children with male pseudohermaphrodism.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1969, 58, 200.

133. SAEZ J.M., MORERA A.M., DE PERETTI E.
Further in vivo studies in male pseudo-hermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-Ketosteroid reductase defect (compared to a case of testicular feminization).
J. CLIN. ENDOC. AND METABOLISM. 1972, 24, 3, 598-600.

134. SAINT SUPERY G., DESTANDEAU B., BALLAN P.
A propos d'un cas de testicule féminisant chez un nourrisson.
ARCH. FR. PEDIATR. 1972, 29, 4, 451-452.

135. SANGER R., TIPPETT P., GAVIN J., GOOCH A., RACE R.R.
Inheritance of testicular feminization syndrom.
J. MED. GENET. 1969, 6, 26-29.

136. SCHLEGEL R.J., LEAO J.L., NEU R.L., FARIAS E., GARDNER LI.
Testicular Xo / XY mosaicism in a phenotypic female with XY sexchromosomes in other tissues.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1966, 26, 847-851.

137. SCHMID-TANNWALD I., HAUSSER G.A.
Syndrom of testicular feminization and the MAYER. Rokitansky Küster syndrom. A comparison.
GEBURTSH FRAUENHEILK. 1973, 33, 194-198.

138. SCHREINER W.E.
Uber eine hereditäre form von pseudohermaphroditismus masculinus.
GEBURTSH FRAUENHEILK. 1959, 19, 1110-1117.

139. SHERINS R.J., BARDIN W.
Preputial gland growth and protein synthesis in the androgen-insensitive male pseudo-hermaphroditic rat.
ENDOCRINOLOGY. 1971, 89, 835-841.

140. SICUTERI F., FRASSINETI A.
"Pseudoermafroditismo maschile eunucoïde" su di un caso di femmilizzazione testicolare.
SETTIN. MED. 1957, 45, 3, 561-565.

141. SOBRINHO LG., KASE N., GRUNT J.A.
Spontaneous pubertal breast growth in a castrated patient with the syndrom of testicular feminization.
YALE J. BIOL. MED. 1971, 44, 2, 225-229.

142. SOUTHREN A.L., TOCHIMOTO S., CARMODY M.C., ISURUGI K.
Plasma production rates of testostérone in normal adult men and women and in patients with the syndrom of feminizing testes.
J. CLIN. ENDOCR. 1965, 25, 1441-1450.

143. SOUTHREN A.L., ROSS H., SHARMA D.C., GORDON G., WEINGOLD A.B., DORFMAN R.I.
Plasma concentration and biosynthesis of testosterone in the syndrom of feminizing testes.
J. CLIN. ENDOCR. 1965, 25, 518-525.

144. SOUTHREN A.L.
The syndrom of testicular feminization.
ADV. MET. DIS. 1965, 2, 227-255.

145. STENCHEVER M.A., JONES G.K., JARVIS J.A.
Testicular feminization syndrom. Chromosomal, histologic and genetic studies in a large kindred.
OBST. GYNEC. 1969, 33, 649-657.

146. STEWART J.S.S.
Testicular feminization and colour blindness.
LANCET. 1959, 2, 593-594.

147. STRICKLAND A.L., FRENCH F.S.
Absence of reponse to dihydrostestosterone in the syndrom of testicular feminization.
J. CLIN. ENDOC. METAB. 1969, 2, 29.

148. SUMMIT R.L.
The role of the cytogéneticist in the team approach to primary amenorrhea.
STH. MED. J. 1970, 63, 6, 626-633.

149. TAILLARD W., PRADER A.
Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle.
J. GENET. HUM. 1957, 6, 13-32.

150. TETER J., BOCZKOWSKI K.
Testicular feminization with and without clitoral enlargement.
AMER. J. OBST. GYNEC. 1966, 94, 6, 813-819.

151. TREMBLAY R.R., KOWARSKI A., PARK I.J.
Blood production rate of dihydrotestosterone in the syndrom of male pseudohermaphroditism with testicular feminization.
J. CLIN. ENDOCR. METAB. 1972, 35, 1, 101-107.

152. TRONCHETTI F., SABA P., LUISI M., MARESCOTTI V.
Aspects ultra-structuraux et comportement fonctionnel du testicule dans le syndrome de MORRIS pendant l'évolution pubérale.
REV. FRANC. ENDOCRIN. CLIN. 1971, 12, 3, 240-241.

153. UOZUMI T., NOZAKI R., MATSUMOTO K., SEKI T., FURUYAMA T.
Endocrinological studies of a case of mosaicism (Xo / XY / XXY) with clinical appearance of testicular feminization syndrom.
ACTA ENDOCR. 1967, 54, 193-207.

154. VAGENAKIS A.G., HAMILTON C., MALOOF F., BRAUERMAN L.E., INGBAR S.H.
The concentration and binding of thyroxine in the serum of patients with the testicular feminization syndrom.
J. CLIN. ENDOCR. 1972, 34, 2, 327-331.

155. VAGUE J., STAHL A., MICOLINO J., LUCIANI J.M., GARRIQUES J.L., PAYAN M., SIMONIN R., JAUFFRET P.
Testicule féminisant.
Mosaïque 46/47. Etude de l'hormonogénèse. Effet de la testostérone.
ANN. ENDOCR. 1966, 27, 4, 464-473.

156. VALENCIA J.I., SONNENSCHEIN C., ZAPATA C., LOZZIO C.B.
Testiculo féminisante familia.
PRENSA MED. ARG. 1963, 50, 1322.

157. VANWYK J.J.
Pathophysiology of the syndrom of testicular feminization.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1969, 58, 664-665.

158. WADE A.P., WILKINSON G.S., DAVIS J.C., JEFFCOATE THM.
The metabolism of testosterone, androstenedione and oestrone by testes from a case of testicular feminization.
J. ENDOCR. 1968, 42, 391-403.

159. WALKER P.C., CARNEY P., GATES E.T.
Testicular feminization.
Report of a case with chromosomal studies.
AMER. J. CLIN. PATH. 1964, 41, 3, 297-301.

160. WEISBERG M.G., MALKASIAN G.D., PRATT J.H.
Testicular feminization syndrom : a review and report of 6 cases.
AMER. J. OBSTET. GYN. 1970, 107, 8, 1181-1187.

161.-WILKINS L.
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
ED. CH. C. THOMAS. SPRINGFIELD. U.S.A. 1957.

162. WINTERBORN M.H., FRANCE M.E., RAITI S.
Incomplete testicular feminization.
ARCH. DIS. CHILDH. 1970, 45, 244, 811-812.

163. ZARATE A., CANALES E., SORIA J., CARBALLO O.
STudies on the L.H. and FSH realising mechanism in the testicular feminization syndrom.
AM. J. OBST. GYN. 1974, 119, 971-977.

164. ZOURLAS P.A., JONES H.W.
Clinical, histologic and cytogenetic findings in male hermaphroditism.
OBST. AND GYNEC. 1965, 25, 6, 768-778.

165. ZURLI A., BORGHI A., GIUSTI G.
La sindroma de MORRIS.
RASS. NEUROL. VEGET. 1965, 19, 249-329.